

Filamenti za 3D-tisk farmaceutskih oblika

Leskovar, Monika

Master's thesis / Diplomski rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Chemical Engineering and Technology / Sveučilište u Zagrebu, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:149:287857>

Rights / Prava: [In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-24**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Chemical Engineering and Technology University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ

Monika Leskovar

FILAMENTI ZA 3D-TISAK FARMACEUTSKIH OBLIKA
DIPLOMSKI RAD

Voditelj rada: prof. dr. sc. Gordana Matijašić

Članovi ispitnog povjerenstva:
prof. dr. sc. Gordana Matijašić
izv. prof. dr. sc. Domagoj Vrsaljko
prof. dr. sc. Juraj Šipušić

Zagreb, rujan 2020.

*Diplomski rad izrađen je u Zavodu za mehaničko i toplinsko procesno inženjerstvo Fakulteta
kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu.*

Ovim putem zahvaljujem prof. dr. sc. Gordani Matijašić na mentorstvu tijekom studija te Matiji Gretiću, mag. ing. cheming., na stručnoj pomoći pri izradi ovog rada. Hvala Vam na razumijevanju i vođenju zadnje tri godine moga obrazovanja.

Također, zahvaljujem svojoj obitelji te Karlu i Inji, posebnim osobama koje su vjerovale u mene i pružale mi bezuvjetnu potporu. Uz to, hvala svim ostalim prijateljima na uljepšanju fakultetskih dana.

SAŽETAK

Tehnologija 3D-ispisa u posljednje se vrijeme sve češće javlja pri formulaciji novih dozirnih oblika lijekova. Prepoznate su brojne prednosti poput tiskanja na zahtjev s individualno prilagođenim dozama, modifikacija vremena oslobađanja promjenom geometrije, sposobnost izrade složenih čvrstih oblika, a sve u svrhu izrade lijekova po mjeri pacijenta i kako bi odgovarali upravo njihovim potrebama.

Cilj ovog istraživanja je procesom ekstrudiranja taljenjem proizvesti nove filamente s uklopljenom djelatnom tvari dronedaron-hidrokloridom korištenjem komercijalno dostupnih filamenata poli(vinil-alkohola) različitih proizvođača. Uz to, promjenom procesnih uvjeta ekstrudiranja i promjenom udjela djelatne tvari istražiti utjecaj tih parametara na konačan proizvod i njegovu pogodnost za daljnje korištenje u 3D-tiskanju.

Od komercijalno dostupnih filamenata korišteni su *PVA Atlas* i *PVA Aqua Solve* proizvođača *Formfutura* te PVA proizvođača *Technology Outlet*. Mješavine za ekstrudiranje pripremljene su s udjelima DNR-a 10 i 20 % uz dodatak poli(etilen-glikola) kao plastifikatora. Ekstrudiranje taljenjem provedeno je pri temperaturama 150, 160 i 170 °C. Dobivenim je filamentima izmjerен promjer, određen sadržaj te su provedeni testovi bubrenja i vlačnog ispitivanja.

Rezultati ukazuju na to da su filamenti *PVA Atlas* i *PVA Aqua Solve* s udjelom djelatne tvari 10 % i pri temperaturi ekstrudiranja 150 °C pokazali najbolje karakteristike. Promjeri tih filamenata odstupaju 5,75 % i 4,70 % od ciljanog promjera filimenta. Pokazali su dobre karakteristike bubrenja te nije vidljiv utjecaj erozije. Posjeduju veliku mogućnost elastične deformacije i odgovarajuću čvrstoću. Postotni udio DNR-a ugrađenog u ove filamente iznosi 6,54 i 6,24 %. Ovakav sadržaj DNR-a pripisuje se gubitcima prilikom priprave mješavina te procesa ekstrudiranja. Filament *PVA Technology Outlet* pokazao je loše karakteristike budući da je ugradnja DNR-a bila neuspješna.

Ovim je istraživanjem dokazano kako se izborom komercijalno dostupnih filamenata i udjela djelatne tvari mogu pripremiti filamenti zadovoljavajuće kvalitete za 3D-tiskanje. Također, dokazano je kako temperatura ekstrudiranja utječe na svojstva dobivenih filamenata

Ključne riječi: 3D-tiskak, filament, ekstrudiranje taljenjem, dronedaron-hidroklorid, poli(vinil-alkohol)

ABSTRACT

Filaments for 3D printing of pharmaceutical forms

Recently, 3D printing technology has become increasingly common in the formulation of novel dosage forms. Numerous advantages are recognized, such as on-demand printing with individually adjusted doses, modification of release time by changing the geometry, the ability to make complex solid forms. All for the purpose of making drugs tailored to the patient and to suit their needs.

The aim of this research is to produce new filaments with incorporated active substance dronedarone hydrochloride by hot melt extrusion process using commercially available poly(vinyl alcohol) filaments from different manufacturers. In addition, by changing the extrusion process conditions and changing the content of active substance, investigate the influence of these parameters on the final product and its suitability for further use in 3D printing.

Commercially available filaments, PVA Atlas and PVA Aqua Solve from Formfutura and PVA from Technology Outlet were used. Extrusion mixtures were prepared with DNR content of 10 and 20 wt. % with the addition of poly(ethylene glycol) as a plasticizer. Hot melt extrusion was performed at 150, 160 and 170 ° C. Filaments were evaluated by measuring the diameter, by determining the drug content and performing swelling and tensile strength tests.

The results indicate that filaments *PVA Atlas* and *PVA Aqua Solve* with 10 wt.% of DNR and extrusion temperature of 150 °C showed the best characteristics. The diameters of these filaments deviate 5.75% and 4.70% from the target filament diameter. They showed good swelling characteristics and the effect of erosion is not visible. They have high possibility of elastic deformation and adequate strength. The percentage of DNR incorporated in these filaments is 6.54 and 6.24%, respectively. This is attributed to losses during the preparation of mixtures and the extrusion process. The *PVA Technology Outlet* filament showed poor characteristic as the DNR incorporation was unsuccessful.

This research has shown that by selecting commercially available filaments and active substance content filaments of satisfactory quality for 3D printing can be prepared. Also, it has been proven that the extrusion temperature affects the properties of the obtained filaments

Key words: 3D print, filament, hot melt extrusion, dronedarone hydrochloride, poly(vinyl alcohol)

POPIS SKRAĆENICA I SIMBOLA

Skraćenice

| | |
|------|---|
| ABS | - akrilonitril butadien stiren |
| AM | - aditivna proizvodnja (<i>Additive Manufacturing</i>) |
| API | - djelatna farmaceutska tvar (<i>Active Pharmaceutical Ingredient</i>) |
| BCS | - biofarmaceutski klasifikacijski sustav (<i>Biopharmaceutics Classification System</i>) |
| BJ | - raspršivanje veziva (<i>Binder Jetting</i>) |
| CAD | - računalno potpomognut dizajn (<i>Computer Aided Design</i>) |
| CDLP | - kontinuirana digitalna obrada svjetla (<i>Continuous Digital Light Processing</i>) |
| DED | - izravno odlaganje energije (<i>Direct Energy Deposition</i>) |
| DLP | - digitalna obrada svjetla (<i>Digital Light Processing</i>) |
| DMA | - dinamičko mehaničke analize materijala (<i>Dynamic Mechanical Analysis</i>) |
| DMLS | - direktno lasersko srašćivanje metala (<i>Direct Metal Laser Sintering</i>) |
| DNR | - dronedaron–hidroklorid |
| DOD | - kapanje na zahtjev (<i>Drop on Demand</i>) |
| DSC | - diferencijalna pretražna kalorimetrija (<i>Differential Scanning Calorimetry</i>) |
| EBAM | - aditivna proizvodnja pomoću snopa elektrona (<i>Electron Beam Additive Manufacturing</i>) |
| EBM | - taljenje pomoću snopa elektrona (<i>Electron Beam Melting</i>) |
| FDA | - agencija za hranu i lijekove (<i>Food and Drug Administration</i>) |
| FDM | - taložno srašćivanje (<i>Fused Desposition Modeling</i>) |
| FTIR | - infracrvena spektroskopija s Fourierovom transformacijom (<i>Fourier-Transform Infrared Spectroscopy</i>) |
| HIPS | - polistiren visoke udarne žilavosti |
| HME | - ekstrudiranje taljenjem (<i>Hot Melt Extrusion</i>) |
| ISO | - međunarodna organizacija za norme (<i>International Standard Organization</i>) |
| LENS | - izravno taloženje metala laserom (<i>Laser Engineering Net Shape</i>) |
| LOM | - proizvodnja laminiranih objekata (<i>Laminated Object Manufacturing</i>) |
| ME | - ekstruzija materijala (<i>Material Extrusion</i>) |

| | |
|-------|---|
| MFR | - indeks tečenja taline (<i>Melt flow rate</i>) |
| MJ | - raspršivanje materijala (<i>Material Jetting</i>) |
| MJF | - višefazno mlazno očvršćivanje (<i>Multi Jet Fusion</i>) |
| NJ | - raspršivanje nanočestica (<i>Nanoparticle Jetting</i>) |
| PBF | - spajanje u sloju praška (<i>Powder Bed Fusion</i>) |
| PC | - poli(karbonat) |
| PCL | - poli(kaprolakton) |
| PEG | - poli(etilen-glikol) |
| PET-G | - poli(etilen-tereftalat) glikol |
| PHA | - poli(hidroksialkanoat) |
| PLA | - poli(laktid) |
| PM | - personalizirana medicina (<i>Personalized Medicine</i>) |
| PTFE | - poli(tetrafluor-etilen) |
| PVA | - poli(vinil-alkohol) |
| RP | - brzo stvaranje prototipova (<i>Rapid Prototyping</i>) |
| SEM | - pretražni elektronski mikroskop (<i>Scanning electron microscope</i>) |
| SL | - laminiranje (<i>Sheet Lamination</i>) |
| SLA | - stereolitografija (<i>Stereolithography</i>) |
| SLM | - selektivno lasersko taljenje (<i>Selective Laser Melting</i>) |
| SLS | - selektivno lasersko srašćivanje (<i>Selective Laser Sintering</i>) |
| STL | - standardni mozaik jezik (<i>Standard Tessellation Language</i>) |
| TGA | - termogravimetrijska analiza (<i>Thermogravimetric analysis</i>) |
| VP | - postupak fotopolimerizacije (<i>Vat Photopolymerization</i>) |
| XRD | - rendgenska difrakcijska analiza (<i>X-ray Diffraction Analysis</i>) |

Simboli

| | |
|-------|--|
| b | - širina navoja, m |
| D | - promjer pužnog vijka, m |
| d | - promjer jezgre pužnog vijka, m |
| e | - širina zavojnice, m |
| E | - Youngov modul elastičnosti, N mm ⁻² |
| EI | - indeks erozije, % |
| h | - visina navoja, m |
| N | - broj uzoraka |
| r | - razmak između cilindra za taljenje i pužnog vijka, m |
| S_0 | - početna površina poprečnog presjeka, mm ² |
| SI | - indeks bubrenja, % |
| T_c | - temperatura kristalizacije, °C |
| T_g | - temperatura staklastog prijelaza, °C |
| T_m | - temperatura taljenja, °C |
| w | - razmak između navoja, m |
| W | - rad loma, Nm |
| W_0 | - početna masa suhog filamenta, g |
| W_f | - krajnja masa osušenog filamenta nakon močenja, g |
| W_t | - masa filamenta nakon močenja, g |
| yi | - promatrano svojstvo u uzorku i |

Grčki simboli

| | |
|-----------------|--|
| ε_B | - istezanje u točki vlačne čvrstoće, % |
| ε_R | - prekidno istezanje, % |
| ε_S | - istezanje u točki granice razvlačenja, % |
| μ | - poznata vrijednost promatranog svojstva |
| σ | - standardna devijacija |
| σ_0 | - relativna standardna devijacija |
| σ_B | - vlačna čvrstoća, N mm ⁻² |
| σ_R | - prekidna čvrstoća, N mm ⁻² |
| σ_S | - točka popuštanja, N mm ⁻² |

SADRŽAJ

| | |
|--|----|
| 1. UVOD | 1 |
| 2. TEORIJSKI DIO | 2 |
| 2.1. 3D-tisak u farmaceutskoj industriji | 2 |
| 2.1.1. Definicija i vrste 3D-tiska | 3 |
| 2.1.2. Prednosti korištenja tehnologije 3D-tiska u farmaceutskoj industriji..... | 6 |
| 2.2. Filamenti | 8 |
| 2.2.1. Pregled vrsta filamenata za primjenu u farmaceutskoj industriji..... | 8 |
| 2.2.2. Priprema filamenata ekstrudiranjem..... | 9 |
| 2.2.2.1. Pužni (vijčani) ekstruder..... | 11 |
| 2.2.2.2. Klipni ekstruder | 13 |
| 2.2.3. Metode ispitivanja kvalitete filamenata..... | 14 |
| 3. EKSPERIMENTALNI DIO..... | 16 |
| 3.1. Materijali | 16 |
| 3.1.1. Poli(vinil-alkohol) | 16 |
| 3.1.2. Poli(etilen-glikol) | 17 |
| 3.1.3. Dronedaron-hidroklorid..... | 17 |
| 3.2. Ekstrudiranje taljenjem..... | 18 |
| 3.2.1. Priprema mješavina | 18 |
| 3.2.2. Ekstruder | 19 |
| 3.3. Metode karakterizacije | 21 |
| 3.3.1. Određivanje promjera filamenata..... | 21 |
| 3.3.2. Stereomikroskop..... | 21 |
| 3.3.3. Test bubrenja | 21 |
| 3.3.4 Test vlačnog ispitivanja..... | 22 |
| 3.3.5. UV/Vis spektrofotometrija | 23 |
| 3.4. Obrada podataka | 24 |
| 4. REZULTATI..... | 25 |
| 4.1. Izgled filamenata | 26 |
| 4.2. Promjer filamenata | 30 |
| 4.2. Bubrenje i erozija..... | 31 |
| 4.4. Vlačno ispitivanje | 32 |
| 4.5. Sadržaj DNR | 35 |
| 5. RASPRAVA..... | 39 |
| 5.1. Priprava mješavina | 39 |
| 5.2. Ekstrudiranje..... | 39 |
| 5.3. Karakterizacija filamenata | 40 |
| 6. ZAKLJUČAK | 45 |
| 7. LITERATURA..... | 46 |

1. UVOD

Kroz posljednjih je stotinjak godina porasla iznimno je porasla važnost lijekova. Znanstvenici su u djelatnim kemijskim spojevima prepoznali potencijal vrijedan iskorištenja u svrhu liječenja bolesti. Tako se kroz 20. stoljeće naglo razvijala farmaceutska industrija. Neki od osnovnih dozirnih oblika koji se koriste već dugi niz godina su tablete, gelovi, kreme i injekcije. No, u današnje se vrijeme intenzivno se radi na povećanju djelotvornosti lijekova na način da se što više prilagodi korisniku. Upravo se iz tog načela javila mogućnost primjene 3D-tiska za izradu novih dozirnih oblika lijekova i time potaknuti razvoj personalizirane medicine (engl. *Personalized Medicine – PM*). Personalizirana medicina podrazumijeva prilagođavanje terapije svakom pacijentu pojedinačno u svrhu najbolje skrbi. U pogledu proizvodnje i razvoja lijekova to podrazumijeva razvijanje lijekova koji su usmjereni na skupine pacijenata koji ne reagiraju na postojeću terapiju. [1]

3D-tisk označava izradu predmeta različitih geometrija spajanjem materijala sloj po sloj. Neke od glavnih prednosti 3D-tiska su prilagodba lijekova s pojedinačno prilagođenim dozama, sposobnost izrade složenih čvrstih oblika, proizvodnja na zahtjev te primjena kombinacije nekoliko lijekova u istom dozirnom obliku kako bi odgovarali individualnim potrebama pacijenta. Međutim, iako tehnologija 3D-tiska pokazuje mnoge potencijale, postoje određeni tehnički i regulatorni izazovi koji ograničavaju široku primjenu te tehnologije u farmaceutskoj industriji. [2, 3]

Budući da veliki broj poznatih djelatnih tvari pokazuje probleme s topljivošću u vodi u posljednje se vrijeme kao farmaceutski postupak izrade lijeka pojavila ekstruzija taljenjem. Kod ekstruzije taljenjem smjesa polimera, djelatne tvari i ostalih pomoćnih sredstava miješa se i tali u unutrašnjosti ekstrudera a potom se protiskuje kroz mlaznicu pomoću pužnog vijka. Miješanje se tim postupkom postiže na molekularnoj razini pa se kao rezultat dobiva se amorfni proizvod jednoličnog oblika i gustoće s poboljšanom topljivošću u vodi. [4]

Cilj ovog istraživanja je procesom ekstrudiranja taljenjem proizvesti nove filamente s uklopljenom djelatnom tvari dronedaron-hidroklorid korištenjem komercijalno dostupnih filamenata različitih proizvođača. Uz to, promjenom procesnih uvjeta ekstrudiranja i promjenom udjela djelatne tvari istražiti utjecaj tih parametara na konačan proizvod i njegovu pogodnost za daljnje korištenje u 3D-tiskanju.

2. TEORIJSKI DIO

2.1. 3D-tisak u farmaceutskoj industriji

Ideja 3D-tiska razvila se još u ranim sedamdesetim godinama prošlog stoljeća kada je Pierre A. L. Ciraud opisao metodu primjene praškastog materijala i skrućivanja svakog sloja djelovanjem snopa visoke energije. [5] Charles Hull 1984. godine osmislio je stereolitografiju (SLA) kao prvu komercijalno dostupnu tehnologiju 3D-tiska te je nakon toga podnio zahtjev za američki patent US4575330 A (*Apparatus for production of three-dimensional objects by stereolithography*) što je u stvari prvi 3D printer u svijetu. [6]

U proteklih četrdeset godina tehnika stvaranja čvrstih predmeta spajanjem slojeva materijala kako bi se dobio željeni oblik modeliran na računalu iskušala je svoju primjenu u raznim industrijama poput automobilske, modne industrije, industrije tekstilnog dizajna, vojske, medicine i protetike. Uvelike se koristi kao model za brzo stvaranje prototipova (engl. *Rapid Prototyping - RP*) jer omogućuje detaljan prikaz objekta prije njegova puštanja u proizvodnju u većim količinama čime se smanjuju troškovi razvoja krajnjeg proizvoda i vrijeme nastajanja. [7]

U farmaceutskoj je industriji prepoznato kako 3D-tisak može dovesti do velikih promjena u dizajniranju i proizvodnji lijekova. Pomoću *in situ* izrade dozirnih oblika s kombinacijama djelatnih tvari moguće je stvaranje lijekova prilagođenih pacijentu, pripremljenih na zahtjev direktno u bolnicama ili ljekarnama.

Farmaceutska tvrtka *Aprecia Pharmaceuticals* 2015. godine proizvela je prvu tabletu pomoću 3D-tiska koja je odobrena od strane američke Agencije za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration – FDA*). Riječ je o tableti *Spritam* za kontrolu napadaja epilepsije.

Spritam tableta napravljena je pomoću *Zip Dose* tehnologije koja omogućuje izradu brzo raspadljive tablete visoke koncentracije djelatne tvari olakšavajući unos u organizam bolesnicima s poteškoćama pri gutanju (slika 1). U slučaju raspadljivih tableta, velika koncentracija djelatne tvari može dovesti do problema prilikom proizvodnje i kontrole kvalitete. *Zip Dose* tehnologija omogućila je pripremu raspadljivih tableta s koncentracijom djelatne tvari do 1000 mg. [5, 8]



Slika 1. Lijek *Spritam*

2.1.1. Definicija i vrste 3D-tiska

Pojam trodimenzionalni tisak (3D-tisak) definirala je Međunarodna organizacija za norme (engl. *International Standard Organization – ISO*) kao izradu predmeta taloženjem materijala pomoću glave za ispis, mlaznice ili druge tehnologije. [9] Ova tehnologija je u stvari sinonim za aditivnu proizvodnju (engl. *Additive Manufacturing – AM*) koja se definira kao računalno upravljeni proces stvaranja trodimenzionalnih objekata taloženjem materijala sloj po sloj. Korištenjem računalno potpomognutog dizajna (engl. *Computer-aided Design – CAD*) ili skenera 3D-objekta aditivna proizvodnja omogućuje stvaranje predmeta preciznih geometrijskih oblika spajanjem materijala „sloj po sloj“. Takav način izrade proizvoda u suprotnosti je s tradicionalnom proizvodnjom koja često zahtijeva dodatnu obradu materijala poput rezanja, bušenja i brušenja što dovodi do gubitka vremena i materijala. [10, 11]

Prema normi ISO/ASTM 52900-2015 tehnologije aditivne proizvodnje mogu se podijeliti u sljedećih sedam kategorija prema tehnikama koje koriste za stvaranje slojeva:

1. Fotopolimerizacija

Postupak fotopolimerizacije (engl. *Vat Photopolymerization - VP*) označava polimerizaciju kapljevite fotopolimerne smole iz koje se model gradi sloj po sloj. Pod utjecajem ultraljubičastog svjetla fotopolimerna se smola stvrđnjava na mjestima gdje je to potrebno dok platforma pomiče napravljeni predmet prema dolje nakon stvrđnjanja svakog novog sloja.

Tehnologije koje pripadaju ovoj kategoriji: stereolitografija (engl. *Stereolithography* – SLA), digitalna obrada svjetla (engl. *Digital Light Processing* – DLP) i kontinuirana digitalna obrada svjetla (engl. *Continuous Digital Light Processing* – CDLP). [10, 11]

2. Ekstruzija materijala

Ekstruzija materijala (engl. *Material Extrusion* – ME) postupak je u kojem se filament napravljen od čvrstog termoplastičnog materijala tali u ekstruderu printerja i potom istiskuje kroz mlaznicu na radnu podlogu. Sam objekt nastaje nanošenjem rastaljenog filimenta sloj na sloj. Mlaznica se kreće vodoravno prema platformi, a platforma se pomiče gore ili dolje nakon svakog nanošenja sloja.

Tehnologija koja pripada ovoj kategoriji: taložno srašćivanje (engl. *Fused Deposition Modeling* – FDM). [10, 11]

3. Raspršivanje materijala

Raspršivanje materijala (engl. *Material Jetting* – MJ) postupak je u kojem se kapljice materijala selektivno talože sloj po sloj. Svaki se sloj nakon nanosa učvršćuje pomoću ultraljubičastog svjetla ili temperature. Budući da se materijal nanosi u kapljicama, broj dostupnih materijala je ograničen. Najčešće se koriste fotopolimeri i vosak radi svoje viskoznosti i mogućnosti stvaranja kapljica.

Tehnologije koje pripadaju ovoj grupi: raspršivanje materijala (engl. *Material Jetting* – MJ), raspršivanje nanočestica (engl. *Nanoparticle Jetting* – NJ) i kapanje na zahtjev (engl. *Drop on Demand* – DOD). [10, 11]

4. Raspršivanje veziva

Raspršivanje veziva (engl. *Binder Jetting* – BJ) tehnika je stvaranja 3D-objekta pomoću vezivnog sredstva koje se nanosi na sloj praška. Vezivo je najčešće u tekućem obliku te služi kao ljeplilo između slojeva praha. Jedino ova tehnika ne iziskuje toplinu za stvaranje željenog objekta. Drugi naziv joj je 3DP tehnologija.

Tehnologija koja pripada ovoj grupi: raspršivanje veziva (engl. *Binder Jetting* – BJ). [10, 11]

5. Spajanje u sloju praška

Spajanje u sloju praška (engl. *Powder Bed Fusion* – PBF) tehnika je u kojoj se uz pomoću topline iz lasera ili snopa elektrona tali praškasti materijal te potom stvrdnjava. Ova tehnika uključuje širenje praškastog materijala na prethodne slojeve.

Tehnologije koje pripadaju ovoj grupi: selektivno lasersko srašćivanje (engl. *Selective Laser Sintering* – SLS), višefazno mlazno očvršćivanje (engl. *Multi Jet Fusion* – MJF), direktno lasersko srašćivanje metala (engl. *Direct Metal Laser Sintering* – DMLS), selektivno lasersko taljenje (engl. *Selective Laser Melting* – SLM) i taljenje pomoću snopa elektrona (engl. *Electron Beam Melting* – EBM). [10, 11]

6. Laminiranje

Laminiranje (engl. *Sheet Lamination* – SL) postupak je proizvodnje 3D-objekta slaganjem i laminiranjem tankih listova materijala. Listovi materijala spajaju se lijepljenjem, ultrazvučnim zavarivanjem ili lemljenjem, a odabir tehnike spajanja ovisi o samom materijalu. Postupak zahtijeva dodatnu obradbu i uklanjanje nevezanog metala, često tijekom postupka zavarivanja.

Tehnologija koja pripada ovoj grupi: proizvodnja laminiranih objekata (engl. *Laminated Object Manufacturing* – LOM). [10, 11]

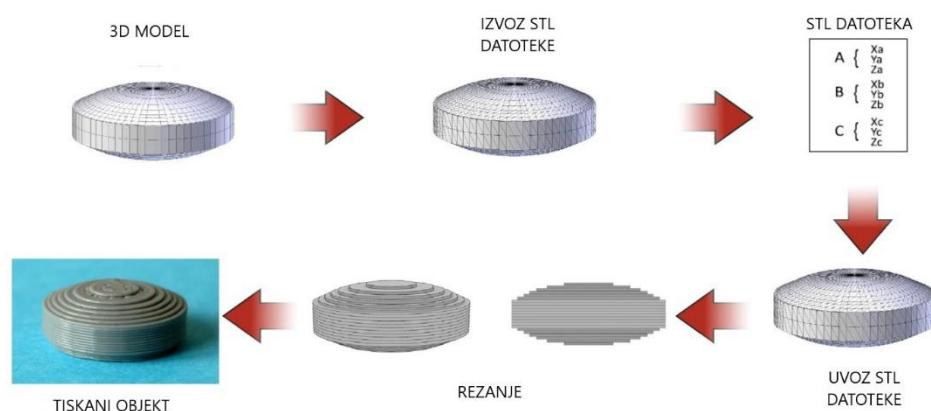
7. Izravno odlaganje energije

Izravnim odlaganjem energije (engl. *Direct Energy Deposition* – DED) 3D-objekt nastaje taljenjem materijala i njegovim taloženjem sloj po sloj na podlogu. Kao izvor topline koristi se laser ili elektronski snop. Kao materijal najčešće se koriste metalne žice ili prašci, iako se mogu koristiti i polimeri te keramika.

Tehnologije koje pripadaju ovoj grupi: izravno taloženje metala laserom (engl. *Laser Engineering Net Shape* – LENS) i aditivna proizvodnja pomoću snopa elektrona (engl. *Electron Beam Additive Manufacturing* – EBAM). [7, 8]

Unatoč raznolikosti tehnologija za dobivanje trodimenzionalnih objekata sama priprema zajednička je i sastoji se od nekoliko osnovnih koraka koji su prikazani na slici 2.

- Kreiranje 3Dmodela pomoću računalnog softverskog dizajna – CAD (engl. *Computer Aided Design* – CAD) i optimizacija geometrije tog objekta uzimajući u obzir specifikacije printer-a.
- Izvoz 3D modela s računala kao format datoteke pogodan printeru, najčešće STL format (engl. *Standard Tessellation Language*) datoteke koji uključuje samo 3D-geometriju u obliku podataka o svakom položaju.
- Uvoz datoteke u softver i digitalno generiranje slojeva koji će se tiskati. Taj se postupak naziva „rezanje“ (engl. *Slicing*). Bitno je napomenuti kako visina slojeva utječe na kvalitetu tiskanog objekta i vrijeme tiskanja.
- Izradu predmeta spajanjem slojeva materijala odabranom tehnikom, veličina modela ovisi o veličini samog stroja. [12]



Slika 2. Koraci nastajanja 3D-objekta

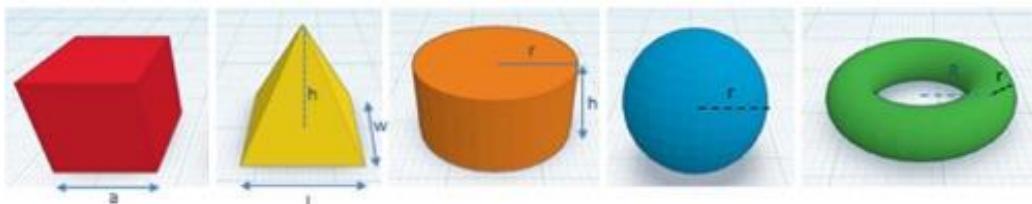
2.1.2. Prednosti korištenja tehnologije 3D-tiska u farmaceutskoj industriji

Interes za razvoj različitih sustava isporuke lijekova uporabom aditivnih tehnologija značajno se povećao tijekom posljednjih godina. 3D-tisk se stoga pojavljuje kao nova metoda izrade lijekova u farmaceutskoj industriji. Dostupnost takve tehnologije široj javnosti i relativno jeftina cijena samo su neki od njezinih potencijala. Iako će masovna proizvodnja lijekova i u budućnosti biti od velike važnosti, pojava personalizirane medicine moguća je upravo radi postojanja 3D-tiska. Lijekovi nastali tom tehnologijom povezani su s liječenjem jedinstvenih simptoma i izrađeni su po mjeri pacijenata kako bi odgovarali upravo njihovim

potrebama. 3D-ispis tableta omogućuje prilagodbu lijeka karakteristikama pacijenta poput tjelesne težine, životne dobi, načinu života, oboljenjima koja su prisutna i tako dalje.

Često se prilikom liječenja djece nailazi na komplikacije radi prevelikih koncentracija djelatne tvari (engl. *Active Pharmaceutical Ingredient – API*) koje se nalaze u trenutno dostupnim lijekovima. Pomoću 3D-tiska lijekovi se mogu tiskati na zahtjev s individualno prilagođenim dozama. Uz to, moguće je tiskanje tableta s više od jedne djelatne tvari karakterizirane različitim svojstvima i profilima otpuštanja. [5] Takvim je formulacijama moguće postići smanjenje količine konzumiranih lijekova.

Također, moguća je i modifikacija vremena oslobađanja djelatne tvari u organizmu promjenom oblika tablete. Goyannes i sur. [13] ispitali su utjecaj promjene geometrije na vrijeme oslobađanja djelatne tvari u organizmu kod tableta s udjelom paracetamola od 4 % (slika 3). Uvidjeli su kako brzina oslobađanja ovisi o omjeru površine i volumena dozirnog oblika. Stoga je površina svih oblika bila iste vrijednosti. Otisnuto je pet različitih geometrija tableta u 3D-obliku – kocka, piramida, cilindar, sfera i torus. Najbrže oslobađanje dobiveno je za formulacije lijeka u obliku piramide s najvećim omjerom površine i volumena dok su cilindrični i sferični oblici s najmanjim omjerom površine i volumena imali najsporije vrijeme oslobađanja. Na oslobađanje djelatne tvari moguće je utjecati i pravilnim odabirom topljivih ili netopljivih pomoćnih tvari. [5, 12, 13]



Slika 3. Prikaz različitih geometrija tablete korištenih u istraživanju utjecaja geometrije na vrijeme oslobađanja djelatne tvari

Prilagodba lijeka svakome bolesniku važna je ne samo kako bi se stvorile različite doze i vrijeme oslobađanja nego i radi mogućnosti personalizacije prema vlastitom ukusu. Moguće je proizvesti dozirni oblik željene boje i okusa čime se olakšava konzumacija. Tako su Scoutaris

i sur. [14] proizveli tablete za djecu zamaskirane okusom *Stramix Haribo* žele bombona s indometacinom kao djelatnom tvari. Takvim se prilagođavanjem terapije bolesniku povećava njezin uspjeh. [12, 14]

Nadalje, pomoću 3D-ispisa moguća je minimizacija troškova proizvodnje radi smanjenja potrebnih ljudskih intervencija i broja operacija pri proizvodnji. Smatra se ekološki prihvatljivijom i sigurnijom metodom od tradicionalnih budući da nema potrebe za korištenjem organskih otapala te je smanjena mogućnost stvaranja oblaka prašine. [15]

Međutim, iako tehnologija 3D-tiska pokazuje brojne medicinske i ekonomske koristi postoje određeni tehnički i regulatorni zahtjevi koji ograničavaju korištenje iste u farmaceutskoj industriji. Ograničen izbor i stabilnost biokompatibilnih materijala, kapaciteti proizvodnje, obnovljivost procesa te kvaliteta finalnih proizvoda također su neki od faktora koji ograničavaju takvu vrstu proizvodnje lijekova.

U skladu s tim, potrebne su kontinuirane inovacije i usavršavanja za prevladavanje postojećih ograničenja i olakšanje zdravstvene zaštite personaliziranim lijekovima. [2]

2.2. Filamenti

2.2.1. Pregled vrsta filamenata za primjenu u farmaceutskoj industriji

Jedna od najkorištenijih metoda 3D-ispisa je taložno srašćivanje (FDM). FDM metoda temelji se na ekstruziji rastopljenog termoplastičnog materijala. Takav materijal napravljen u obliku tankog vlakna naziva se filament. Promjeri filamenata najčešće su 1,75 mm ili 3 mm a ovise o procesu zagrijavanja i ekstrudiranja te promjeru mlaznice ekstrudera. [16]

Filamenti (slika 4) se sastoje od polimera i različitih dodataka poput plastifikatora, aditiva te pigmenata. Dodatkom pomoćnih tvari polimeru dobivaju se željena svojstva (npr. boja, veća čvrstoća ili tvrdoća, magnetska svojstva). Plastifikatori su pomoćne tvari koje se dodaju polimerima kako bi se povećala elastičnost materijala što dovodi do smanjenja temperature staklastog prijelaza (T_g). Staklište ili temperatura staklastog prijelaza je temperatura pri kojoj dolazi do prijelaza iz staklastog u viskoelastično stanje polimera. [17]

Neki od standardnih filamenata koji se koriste izrađeni su od termoplastičnih polimera poput akrilonitril butadien stirena (ABS), poli(laktida) (PLA), polistirena visoke udarne žilavosti (HIPS), najlona, poli(karbonata) (PC), poli(etilen-tereftalat) glikola (PET-G). [5, 16]

Za primjenu u farmaceutskoj industriji korišteni polimeri moraju biti prikladni za unošenje u organizam to jest „*user friendly*“. Stoga se u farmaceutskoj industriji najčešće koriste biorazgradivi filamenti napravljeni od sljedećih polimera: poli(vinil-alkohol) (PVA), poli(kaprolakton) (PCL), poli(laktid) (PLA), poli(hidroksialkanoat) (PHA), a u novije se vrijeme pojavljuju filamenti napravljeni od škroba kao potpuno prirodnog polimera. [18]

Kako bi se koristili u farmaceutskoj industriji filamenti uz već gore navedeno, moraju sadržavati i djelatnu farmaceutsku tvar, no takvi filamenti nisu za sada komercijalno dostupni. [5]



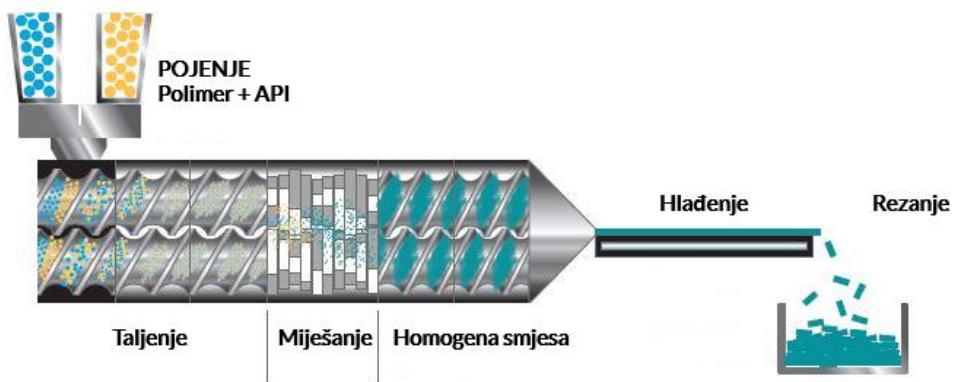
Slika 4. Prikaz filamenata

2.2.2. Priprema filamenata ekstrudiranjem

Ekstrudiranje taljenjem (engl. *Hot Melt Extrusion – HME*) kontinuirani je postupak mehaničke i termičke obrade polimera u kojem dolazi do umješavanja i taljenja polimera te protiskivanja taljevine kroz mlaznicu pomoću pužnog vijka. Ovisno o vrsti polimera, istisnuti se polimer očvršćuje u ekstrudat. Kod duromera ekstrudat nastaje kemijskim reakcijama polimerizacije i umrežavanja dok kod plastomera nastaje hlađenjem polimera ili geliranjem. [17]

Ekstruzija taljenjem se kao proces preradbe polimera pojavila 1930. godine te je uskoro postala najkorištenija metoda u prehrambenoj industriji te proizvodnji plastike i gume. 1970-ih se godina počela koristiti u farmaceutskoj industriji u formulaciji i razvoju proizvoda. Motivacija za uporabu takve tehnologije krije se u činjenici kako je od trenutno dostupnih djelatnih farmaceutskih sastojaka (API), čak 50 % njih smješteno u biofarmaceutski klasifikacijski sustav II (engl. *Biopharmaceutics Classification System – BCS*). Odnosno, slabo su topljivi u vodi i njihove formulacije pokazuju nisku bioraspoloživost. Bioraspoloživost lijeka odnosi se

na opseg u kojem djelatna tvar ulazi u organizam. Kod ekstruzije taljenjem, djelatna se tvar s polimerom umješava u ekstruderu na temperaturama iznad njihovog staklišta kako bi se postiglo miješanje na molekularnoj razini. Kao rezultat dobiva se amorfni proizvod jednoličnog oblika i gustoće s poboljšanom topljivošću u vodi. Dobiveni se proizvod naziva filament te se na kraju procesa ekstruzije može usitniti na manje komadiće, ili pak u zadržati u obliku dugih vlakana. Shematski prikaz procesa dan je na slici 5. [19, 20]



Slika 5. Shematski prikaz ekstrudiranja taljenjem

Upotreba ove tehnologije u pripravi farmaceutskih oblika zahtijeva određene preduvjete kao što su ekvivalentna razina čistoće sastojaka kao i u tradicionalnim metodama, sastojci moraju biti podložni mehaničkim promjenama u ekstruderu te imati svojstvo očvršćivanja nakon procesa. Uz to, zahtijeva se toplinska, kemijska i fizikalna stabilnost sastojaka pri samom procesu izrade te skladištenju dobivenih filamenata. [19]

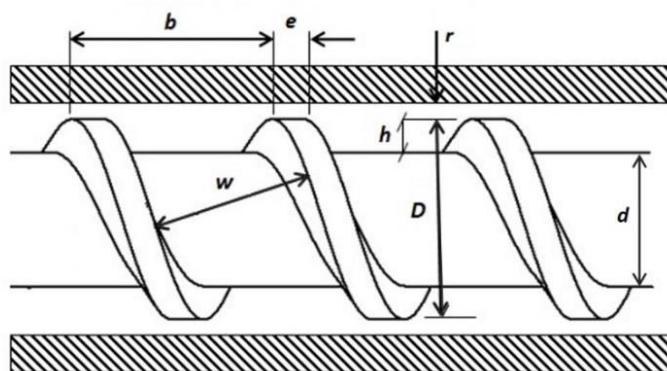
Ekstruzija taljenjem se radi mnogobrojnih prednosti pojavila kao alternativa tradicionalnim tehnologijama proizvodnje dozirnih oblika kao što su tablete, kapsule, filmovi te oblicima za transdermalnu primjenu. [19] Glavne prednosti ovakve tehnologije prikazane su u tablici 1.

Tablica 1. Prednosti procesa ekstruzije taljenjem [21]

| Prednosti |
|------------------------------------|
| Povećanje brzine otapanja lijeka |
| Povećanje bioraspoloživosti lijeka |
| Kontrolirano oslobođanje lijeka |
| Maskiranje okusa lijeka |
| Stabilizacija djelatne tvari |
| Odsutnost organskih otapala |
| Odsutnost vode |
| Kontinuiranost procesa |
| Visoka gustoća dobivenih proizvoda |
| Mala ulaganja |

2.2.2.1. Pužni (vijčani) ekstruder

Pužni ekstruder (engl. *screw extruder*) (slika 7) sastoji se od rotirajućeg pužnog vijka unutar cilindra. Kod pužnog ekstrudera radi viskoznog gibanja materijala između vijaka i cilindra dolazi do smicanja te oslobođanja topline uslijed čega se materijal značajno miješa. Pužni vijak (slika 6) najvažniji je dio ekstrudera te služi za transport sastojaka kroz cilindar, umješavanje i homogenizaciju taljevine, njezino usmjeravanje prema mlaznici i istiskivanje kroz mlaznicu.



Slika 6. Geometrija pužnog vijka

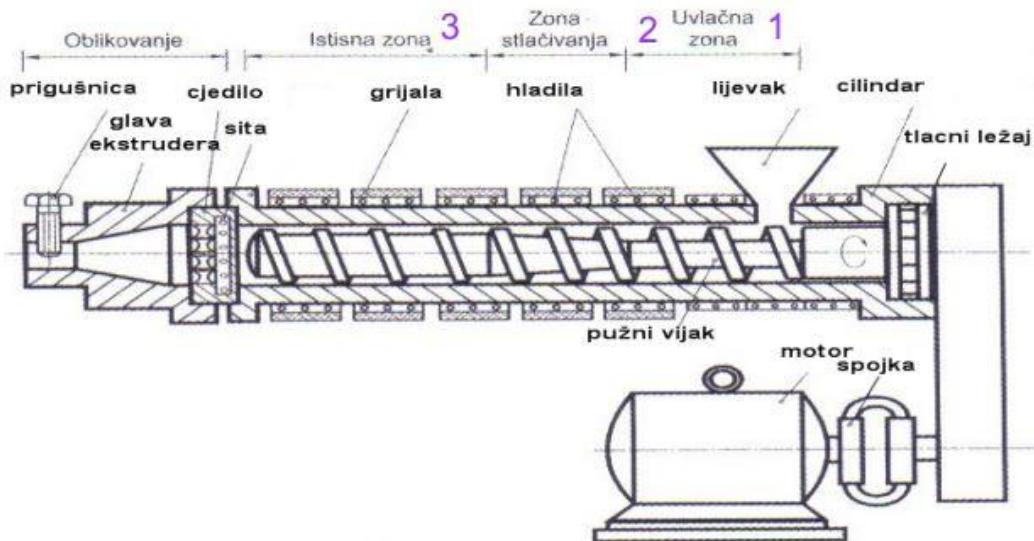
(D – promjer pužnog vijka, d – promjer jezgre pužnog vijka, h – visina navoja, e – širina zavojnice, b – širina navoja, w – razmak između navoja, r – razmak između cilindra za taljenje i pužnog vijka)

Ostali dijelovi pužnog ekstrudera koje je bitno napomenuti su: grijaci i kanali za hlađenje pomoću kojih se uspostavlja željena temperatura, lijevak koji služi za dovod materijala te mlaznica kroz koju se rastaljeni materijal istiskuje te potom hlađi.

Kod pužnog ekstrudera razlikuju se tri zone:

1. zona punjenja
2. zona stlačivanja
3. istisna zona

U zoni punjenja pužni vijak uvlači materijal i transportira ga dalje do zone stlačivanja u kojoj se materijal tali, stlačuje i homogenizira te dolazi do istisne zone gdje ga vijak kroz mlaznicu istiskuje (slika 7). [17, 22]



Slika 7. Shematski prikaz pužnog ekstrudera

Razlikuju se dvije vrste pužnih ekstrudera – jednopužni i dvopužni. Kod jednopužnih ekstrudera jedan vijak rotira unutar cijevi i koristi se za dovod materijala, taljenje te istiskivanje materijala. S obzirom na postojanje samo jednog vijka, nije moguće postići intenzivnije miješanje. Dvopužni se ekstruderi uglavnom koriste za miješanje taline polimera s dodatcima kao što su djelatna tvar, pigmenti i plastifikatori. Sastoje se od dva vijka unutar kućišta.

Glavna razlika između dvopužnih i jednopužnih ekstrudera je u mehanizmu transporta materijala. Kod jednopužnih ekstrudera, sila trenja i smicanja na mjestima dodira materijala s

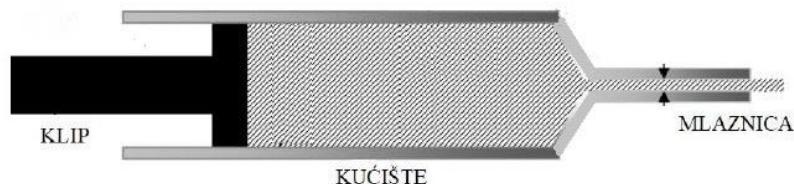
vijkom i cilindrom pokreće transport materijala dok je kod dvopužnih ekstrudera to onemogućeno.

Dvopužnim se ekstruderima omogućuje lakše unošenje materijala, manja mogućnost pregrijavanja, bolje miješanje i homogenost smjese, manje izraženo pulsiranje materijala na izlazu koje izaziva napuknuća materijala i njegovu hrapavost i kraće vrijeme rada te se radi toga češće koriste u farmaceutskoj industriji. [22 – 24]

2.2.2.2. Klipni ekstruder

Klipni ekstruder (engl. *ram extruder*) najjednostavniji je tip ekstrudera te se prvi koristio kod prerade plastike. Sastoje se od pomicnog klipa, kućišta i mlaznice. Materijal se u kućištu zagrijava i pomoću klipa gura prema mlaznici stvarajući tlak, oblik mlaznice određuje konačan proizvod. Pri procesu istiskivanja materijala ne dolazi do smičnih naprezanja.

Postoje dvije vrste klipnih ekstrudera, vertikalno i horizontalno orijentirani (slika 8). Kvaliteta ekstrudata ovisi o dizajnu ekstrudera, svojstvima materijala, brzini istiskivanja, tlaku te temperaturi.



Slika 8. Shematski prikaz klipnog ekstrudera

Najčešće se koriste pri obradi specifičnih materijala poput poli(tetrafluor–etilena) (PTFE) dok se u procesu ekstruzije taljenjem ne koriste radi niske temperaturne ujednačenosti i nepravilnog miješanja. [22, 23, 25]

2.2.3. Metode ispitivanja kvalitete filamenata

Filametni dobiveni HME metodom u koje je ugrađena djelatna tvar kvalitetom moraju odgovarati komercijalno dostupnim filamentima. Stoga se po pripravku podliježu raznim metodama karakterizacije kako bi se utvrdila njihova kvaliteta. Budući da se nekom od tehnika 3D-ispisa ti filamenti prevode u odgovarajuće dozirne oblike, moguće je ispitivanje kvalitete samih filamenata ili prerađenih dozirnih oblika (npr. tableta, kapsula itd...).

Pri samoj proizvodnji filamenata, moguća je direktna analiza operatora kako bi se utvrdila njihova kvaliteta. Pri tome se provjerava je li površina glatka ili hrapava, postoje li kakva puknuća u strukturi, mjesta na kojima se pojavljuju mjehurići zraka zbog neujednačene izmiješanosti, boja i tako dalje. Uz to, pomoću mjernog uređaja određuje se promjer dobivenih filamenata koji ovisi o promjeru dize ekstrudera. [16]

Fizikalna karakterizacija filamenata provodi se različitim instrumentalnim tehnikama. Morfološka struktura dobivenih produkata najčešće se određuje pomoću pretražnog elektronskog mikroskopa (engl. *Scanning Electron Microscope* – SEM). Diferencijalna pretražna kalorimetrija (engl. *Differential Scanning Calorimetry* – DSC) tehnika je koja pokazuje fazne prijelaze u materijalu mjereći razliku toplinskog toka između ispitivanog i referentnog materijala tijekom izlaganja kontroliranoj atmosferi i temperaturi. Pomoću DSC tehnike moguće je odrediti staklište (T_g), talište (T_m), kristalište (T_c), specifični toplinski kapacitet itd... Termogravimetrijska analiza (engl. *Thermogravimetric Analysis* – TGA) je tehnika u kojoj se masa materijala prati kao funkcija temperature ili vremena dok se uzorak podvrgava kontroliranoj temperaturi i atmosferi. U DSC i TGA metodama promatra se toplinsko ponašanje materijala. [26 – 28]

Infracrvena spektroskopija s Fourierovom transformacijom (engl. *Fourier-Transform Infrared Spectroscopy* – FTIR) i rendgenska difrakcijska analiza (engl. *X-ray Diffraction Analysis* – XRD) metode su koje se koriste za utvrđivanje amorfne prirode polimera te provjeru potencijalnih molekularnih interakcija između polimera i ostalih komponenata. [29]

Ispitivanja reoloških svojstava pomažu u utvrđivanju indeksa tečenja taline (engl. *Melt Flow Rate* – MFR) koji je mjera za lakoću protoka rastaljenog materijala. Najčešće se koristi za kontrolu kvalitete termoplastičnih materijala u industriji plastike. [3, 30]

Dinamičko mehaničke analize materijala (engl. *Dynamic Mechanical Analysis* – DMA) tehnika je koja se koristi za karakterizaciju svojstava materijala u funkciji temperature, vremena,

frekvencije, stresa ili kombinacije parametara. Njome se najčešće određuju vlačna čvrstoća, Youngov modul elastičnosti ili modul elastičnosti te izduženje pri lomu iz dobivenih krivulja naprezanja i deformacije. Youngov modul opisuje elastična svojstva materijala te predstavlja mjeru sposobnosti materijala da podnese promjene u duljini kad se na njega djeluje vlačnim naprezanjem. Vlačna čvrstoća označava naprezanje materijala pri maksimalnoj sili. Dok izduženje pri lomu pokazuje izduženje materijala pri kojem dolazi do njegova loma. [3, 31, 32]

Kako bi se utvrdila uspješnost ugradnje djelatne tvari u polimer, provode se testovi određivanja sadržaja djelatne tvari u filamentima pomoću UV/Vis spektrofotometrije te testovi brzine oslobađanja djelatne tvari. Uz navedeno, također je potrebno ispitati citotoksičnost dobivenih filamenata kako bi se pokazalo dolazi li do nastajanja toksičnih derivata prilikom izlaganja visokim temperaturama za vrijeme ekstrudiranja i 3D-ispisa. Testovi se provode u *in vitro* te *in vivo* uvjetima. [26]

Mjerenja toplinskih, reoloških i mehaničkih svojstava pomažu u razumijevanju temeljnih problema prilikom 3D-ispisa materijala i olakšavaju dizajn dozirnih oblika s jednostavnijom proizvodnjom.

3. EKSPERIMENTALNI DIO

3.1. Materijali

3.1.1. Poli(vinil-alkohol)

Poli(vinil-alkohol) (PVA) molekulske formule (C_2H_4O)_n sintetički je polimer topljiv u vodi. Nije toksičan, bezmirisan je te otporan na masti, ulja i otapala. Učinkovit je u oblikovanju filmova, kao emulgator te se često koristi u farmaceutskoj industriji radi svoje biokompatibilnosti.

Molarna masa iznosi 44,05 g mol⁻¹, temperatura staklastog prijelaza 85 °C, a temperatura taljenja je između 180 i 190 °C. Pri 25 °C gustoća PVA iznosi 1,19 – 1,31 g cm⁻³. [33, 34]

U radu su korištena 3 različita PVA filamenta (slika 9). PVA proizvođača Technology Outlet ima smeđu boju, dok su preostala dva filamenta proizvođača Formfutura. PVA Aqua Solve je filament žućkaste boje, dok je PVA Atlas crvenkaste boje. Korišteni filamenti su prethodno nasjeckani.



Slika 9. PVA filamenti (redom odozgo prema dolje: PVA Technology Outlet, PVA Formfutura Aqua Solve, PVA Formfutura Atlas)

3.1.2. Poli(etilen-glikol)

Poli(etilen-glikol) (PEG) molekulske formule $H(OCH_2CH_2)_nOH$ je vodotopljivi, netoksični linearni polimer. Inertan je te se farmaceutskoj se industriji koristi kao otapalo, mazivo, vezivo i plastifikator. Klasificira se u različite razrede na temelju svoje molekularne mase pa je tako komercijalno dostupan u rasponu molarnih masa od 300 do 10 000 000 g mol⁻¹.

U radu je korišten PEG (slika 10) molarne mase 20 000 g mol⁻¹, proizvođača Merck KGaA. PEG 20 000 ima temperaturu taljenja od 58 do 63 °C. Gustoća pri 20 °C iznosi 1,2 g cm⁻³. [35, 36]

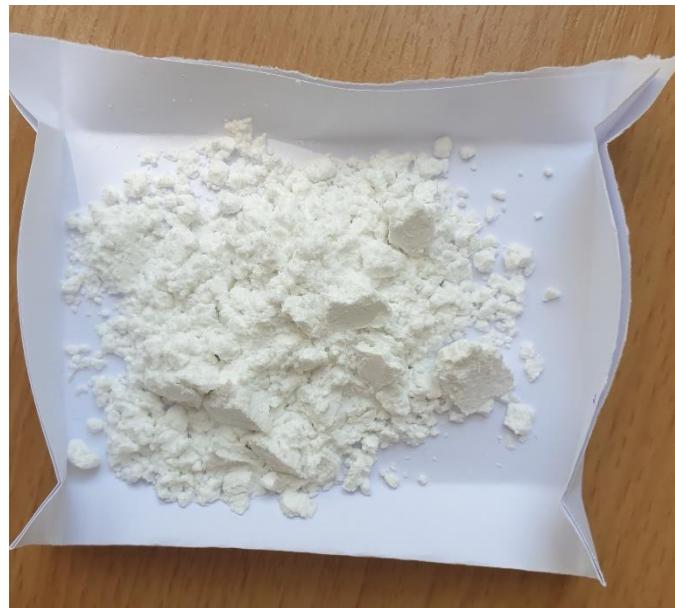


Slika 10. Poli(etilen-glikol)

3.1.3. Dronedaron-hidroklorid

Dronedaron–hidroklorid (DNR) (slika 11) molekulske formule $C_{31}H_{45}ClN_2O_5S$ djelatna je tvar koja se koristi prilikom liječenja kardiovaskularnih oboljenja zbog svojih antiaritmičkih svojstava. Po fizikalnim je svojstvima bijeli prah netopljiv u vodi, a dobro topljiv u organskim otapalima poput metanola, etanola te metilen-klorida. Molarna masa iznosi 593,2 g mol⁻¹, gustoća 1,143 g cm⁻³, a temperatura taljenja između 142 i 146 °C. [37, 38]

DNR je u ovom radu dodan u filament kao djelatna tvar. Proizvođač korištenog DNR-a je PLIVA Hrvatska d.o.o.



Slika 11. Dronedaron-hidroklorid

3.2. Ekstrudiranje taljenjem

3.2.1. Priprema mješavina

Za postupak ekstrudiranja pripremljene su mješavine PEG-a, dronedaron-hidroklorida i PVA filamenta. Pripremljene mješavine napravljene su s udjelom DNR-a 10 i 20 %, a ukupna je masa iznosila 30 g. Udjeli komponenata dani su u tablici 2.

Tablica 2. Sastav pripremljenih mješavina

| Komponenta | MJEŠAVINA 10 % | | MJEŠAVINA 20 % | |
|------------|----------------|---------|----------------|---------|
| | Maseni udio, % | Masa, g | Maseni udio, % | Masa, g |
| PEG | 10 | 3 | 20 | 6 |
| DNR | 10 | 3 | 20 | 6 |
| PVA | 80 | 24 | 60 | 18 |

Mješavine su pripremljene u obliku čvrstih disperzija koja su dobivene zagrijavanjem PEG-a do rastaljenog stanja pri temperaturi od 50 °C. U takvu rastaljenu smjesu dodan je dronedaron-hidroklorid pri čemu je nastala viskozna mješavina (slika 12).



Slika 12. Rastaljena mješavina PEG-a i dronedaron-hidroklorida

Nakon što je postignuta ujednačena izmiješanost, smjesa je ostavljena da se ohladi pri sobnoj temperaturi. Nakon hlađenja, čvrsta je disperzija usitnjena i pomiješana s odgovarajućom količinom komercijalnog nasjeckanog PVA filamenta (slika 9).

3.2.2. Ekstruder

U ovome je istraživanju korišten jednopužni ekstruder *Noztek Pro* promjera dize 1,75 mm (slika 13). Čvrste disperzije pomiješane s komercijalnim PVA filamentom ekstrudirane su pri različitim temperaturama. Mješavina s udjelom 10 % dronedaron-hidroklorida ekstrudirana je pri temperaturama od: 150 °C, 160 °C i 170 °C, dok je mješavina s 20 %-tnim udjelom dronedaron-hidroklorida ekstrudirana pri temperaturi od 150 °C. Broj okretaja puža bio je 60 min⁻¹.



Slika 13. Ekstruder *Noztek Pro*

U tablici 3 prikazane su oznake pripremljenih uzoraka.

Tablica 3. Oznake pripremljenih uzoraka

| | |
|------------------|---|
| PVA FF A 10% 150 | PVA Atlas filament (Formfutura), ekstrudiran pri 150 °C, DNR 10% |
| PVA FF A 10% 160 | PVA Atlas filament (Formfutura), ekstrudiran pri 160 °C, DNR 10% |
| PVA FF A 10% 170 | PVA Atlas filament (Formfutura), ekstrudiran pri 170 °C, DNR 10% |
| PVA FF A 20% 150 | PVA Atlas filament (Formfutura), ekstrudiran pri 150 °C, DNR 20% |
| PVA TO 10% 150 | PVA filament (Technology Outlet), ekstrudiran pri 150 °C, DNR 10% |
| PVA TO 10% 160 | PVA filament (Technology Outlet), ekstrudiran pri 160 °C, DNR 10% |
| PVA TO 10% 170 | PVA filament (Technology Outlet), ekstrudiran pri 170 °C, DNR 10% |
| PVA TO 20% 150 | PVA filament (Technology Outlet), ekstrudiran pri 150 °C, DNR 20% |
| PVA FF 10% 150 | PVA Aqua Solve filament (Formfutura), ekstrudiran pri 150 °C, DNR 10% |
| PVA FF 10% 160 | PVA Aqua Solve filament (Formfutura), ekstrudiran pri 160 °C, DNR 10% |
| PVA FF 10% 170 | PVA Aqua Solve filament (Formfutura), ekstrudiran pri 170 °C, DNR 10% |

3.3. Metode karakterizacije

3.3.1. Određivanje promjera filamenata

Promjeri dobivenih filamenata izmjereni su korištenjem digitalne pomične mjerke. Mjerenje je provedeno na određenim razmacima duž cijelog filamenta te je potom izračunat srednji promjer za svaki filament.

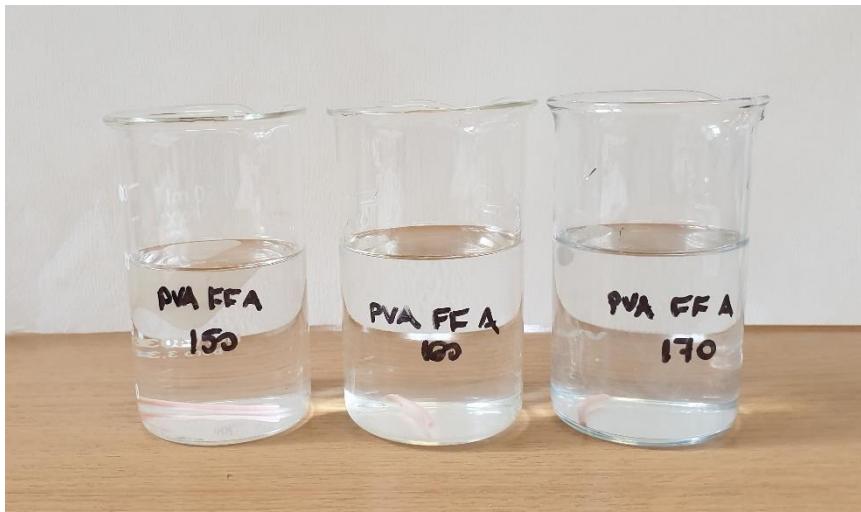
3.3.2. Stereomikroskop

Stereomikroskopom (*Olympus SZX16*) analizirani su dobiveni filamenti. Stereomikroskop je optički mikroskop koji daje trodimenzionalni prikaz uzorka pomoću dvije razdvojene optičke staze. Služi za mala uvećanja, obično od 20 do 50 puta. [39]

3.3.3. Test bubrenja

Otapanje polimera proces je koji se događa u tri stupnja. U početku, stavljanjem polimera u otapalo nema nikakvih vidljivih promjena. Potom, molekule otapala difundiraju u polimer stvarajući gel. U ovom se stupnju polimeru povećava masa i volumen, a mijenja se i polimerna struktura. Na kraju, nabubrene polimerne čestice se razmaknu i difundiraju stvarajući homogenu polimernu otopinu. [40]

Test bubrenja proveden je uranjanjem 100 mg dobivenih filamenta u 100 mL vode u vremenu od 30 minuta (slika 14). Nakon 30 minuta uzorci su izvađeni iz vode, ostavljeni da se osuše pri sobnoj temperaturi te su dodatno osušeni pomoću sušilice u kojoj se toplina dovodi infracrvenim zračenjem. Uzorak se suši do konačnog sadržaja vlage u materijalu. Temperatura sušenja iznosila je 100 °C.



Slika 14. Test bubrenja za filamente PVA Atlas dobivene pri različitim temperaturama

Prilikom ispitivanja bubrenja masa filamenata izvagana je prije uranjanja u vodu, nakon 30 minuta provedenih u vodi te nakon sušenja. Pomoću dobivenih masa izračunati su indeks bubrenja (SI) (1) i indeks erozije (EI) (2) prema navedenim formulama.

$$SI(\%) = \left(\frac{W_t - W_0}{W_0} \right) \times 100 \quad (1)$$

$$EI(\%) = \left(\frac{W_0 - W_f}{W_0} \right) \times 100 \quad (2)$$

W_0 označava početnu masu masu suhog filamenta , W_t masu filamenta nakon močenja, a W_f krajnju masu osušenog filamenta nakon močenja. [41, 42]

3.3.4 Test vlačnog ispitivanja

Test vlačnog ispitivanja spada u mehaničke metode ispitivanja materijala. Proveden je kako bi se odredila mehanička svojstva dobivenih materijala, odnosno kako bi se utvrdio utjecaj različitih uvjeta preradbe na mehanička svojstva. Njime se utvrđuju glavna svojstva materijala koja karakteriziraju mehaničku otpornost i mogućnost deformacije. Prilikom ispitivanja vlačne čvrstoće na materijal se djeluje aksijalnim rastezanjem. Rezultati ispitivanja vlačne čvrstoće mogu se temeljiti na vrijednosti opterećenja ili vrijednosti izduženja. U ovome je radu ispitano maksimalno opterećenje (vlačna čvrstoća) koju filament može podnijeti. [43, 44]

Test vlačnog ispitivanja proveden je na pet uzoraka za svaki dobiveni filament. Uzorci su uzeti na različitim mjestima duž filimenta te su razrezati na duljinu od 8 cm. Ispitivanje je provedeno na mehaničkoj kidalici Zwick 1445 pri brzini istezanja od 5 mm/min i razmaku čeljusti od 20 mm. Ovim ispitivanjem dobivene su vrijednosti početne površine poprečnog presjeka S_0 (mm^2), točke popuštanja σ_s (N mm^{-2}), istezanja u toj točki ε_s (N mm^{-2}), vlačne čvrstoće σ_B (N mm^{-2}), istezanja u toj točki ε_B (%), Youngovog modula E (N mm^{-2}), prekidne čvrstoće σ_R (N mm^{-2}), prekidnog istezanja ε_R (%) te rada loma W (N m).

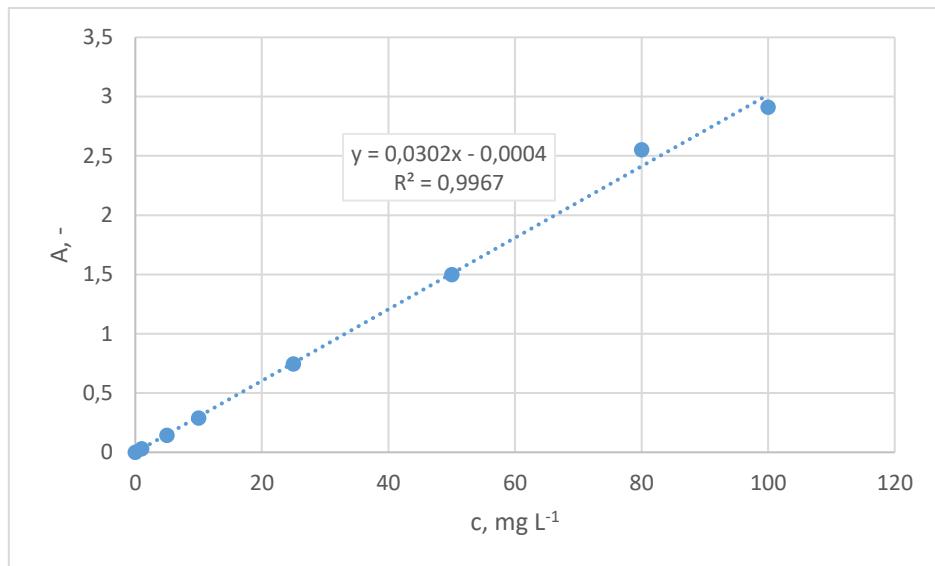
3.3.5. UV/Vis spektrofotometrija

UV/Vis spektrofotometar je instrument koji mjeri intenzitet svjetlosti koja je prošla kroz analizirani uzorak te ga uspoređuje s intenzitetom upadnog svjetla. Osnovni dijelovi spektrofotometra su izvor svjetlosti, detektor i monokromator te kiveta u kojoj je smješten uzorak.

UV/Vis spektrofotometrija korištena je pri određivanju sadržaja dronedaron-hidroklorida u pripremljenim filimentima. Korišten je UV/Vis spektrofotometar *Shimadzu UV-1280*. Mjerenja su provedena pri valnoj duljini od 289,6 nm što dogovara maksimumu apsorbancije dronedaron-hidroklorida u metanolu.

Pripremljeno je po pet uzoraka od svakog filimenta. Uzorci su pripremljeni otapanjem približno 500 mg filimenta u 900 mL vode uz dodatak 100 mL etanola te miješanjem pomoću magnetske miješalice. Uzorci su zatim filtrirani pomoću filtra *Chromafil Xtra H-PTFE-45/25* veličine pora od $0,45 \mu\text{m}$.

Koncentracija dronedaron-hidroklorida u uzorcima određena je uz pomoć umjernog pravca (slika 15). Pripremljene su standardne otopine dronedaron-hidroklorida u metanolu i vodi (koncentracija 1, 5, 10, 25, 50, 80 i 100 mg L^{-1}). Na temelju umjernog pravca, mjerenjem apsorbancije određen je sadržaj dronedaron-hidroklorida u uzorcima.



Slika 15. Umjerni pravac dronedaron-hidroklorida

3.4. Obrada podataka

Odstupanja od ciljane vrijednosti izražena su standardnom devijacijom (σ):

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (y_i - \mu)^2}{N}} \quad (3)$$

gdje je N broj uzoraka, μ poznata vrijednost promatranog svojstva, a y_i promatrano svojstvo u uzorku i, te relativnom standardnom devijacijom izraženom postotno (σ_0):

$$\sigma_0 = \frac{\sigma}{\mu} \times 100 \quad (4)$$

4. REZULTATI

U ovom su poglavlju grafički, tablično i slikama prikazani rezultati ispitivanja filamenata.

Fotografije pripremljenih filamenata prikazane su na slikama 16 – 19 dok su mikrografije filamenata pri uvećanjima 1,25x i 4x dane na slikama 20 – 27.

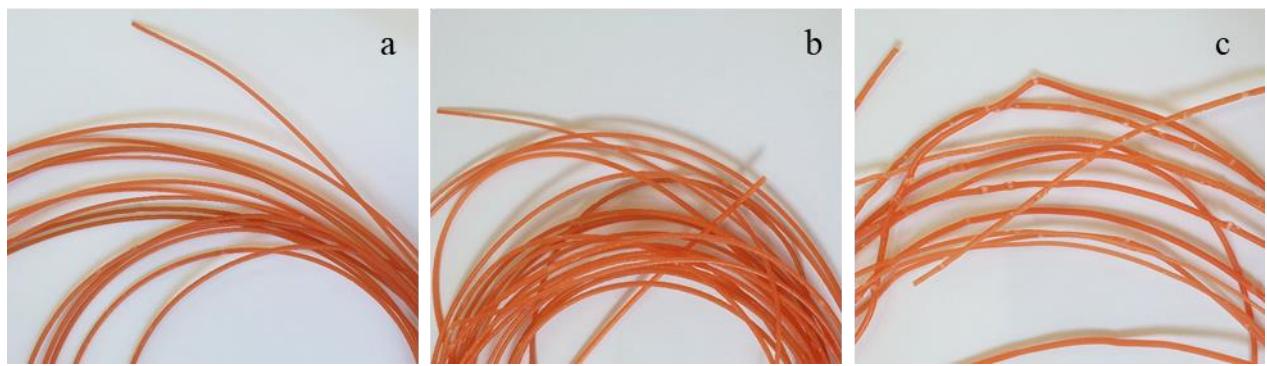
U tablicama 4 i 5 prikazane su prosječne vrijednosti debljine filamenata te odstupanja od ciljanog promjera izražena standardnom devijacijom i relativnom standardnom devijacijom.

Tablicama 6 i 7 prikazani su rezultati izračuna indeksa bubrenja i erozije za filamente.

Tablicama 8 – 10 prikazane su vrijednosti ispitivanja na mehaničkoj kidalici za filamente dok su dijagrami naprezanja prikazani slikama 28 – 30.

U tablicama 11 – 14 dane su srednje vrijednosti sadržaja DNR-a u pripravljenim filamentima te odstupanja od ciljanog sadržaja izražena standardnom devijacijom i relativnom standardnom devijacijom. Slikama 31 – 34 prikazan je postotni sadržaj DNR-a u filamentima.

4.1. Izgled filamenata



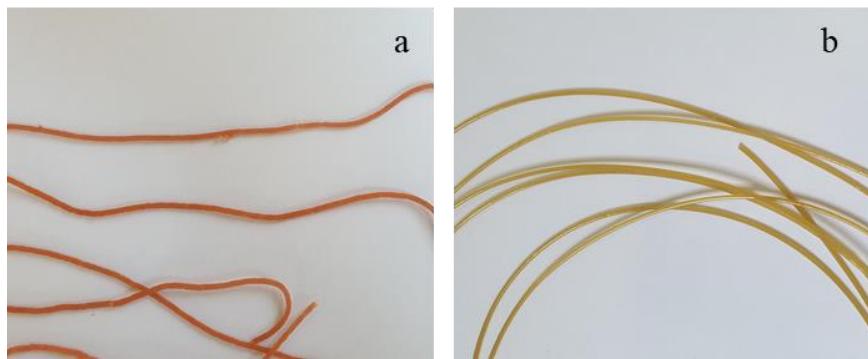
Slika 16. Dobiveni filamenti: a) PVA FF A 10% 150, b) PVA FF A 10% 160,
c) PVA FF A 10% 170



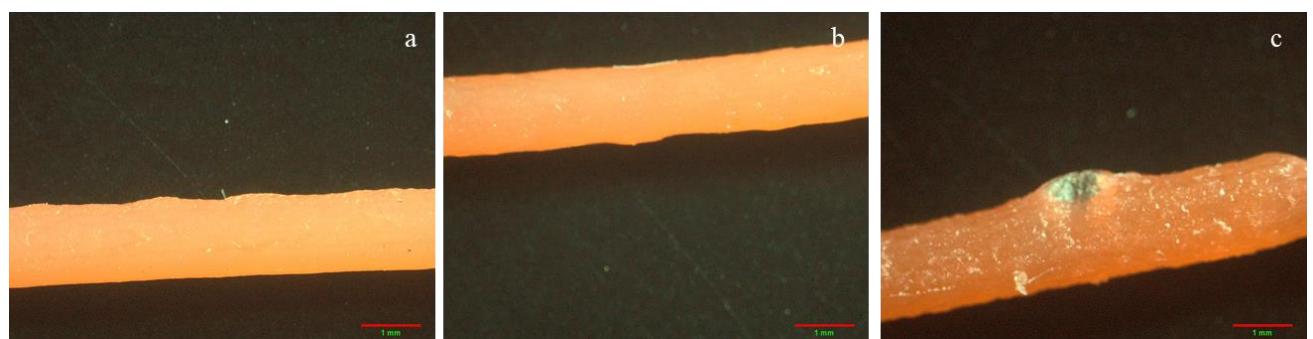
Slika 17. Dobiveni filamenti: a) PVA TO 10% 150, b) PVA TO 10% 160,
c) PVA TO 10% 170



Slika 18. Dobiveni filamenti: a) PVA FF 10% 150, b) PVA FF 10% 160, c) PVA FF 10% 170



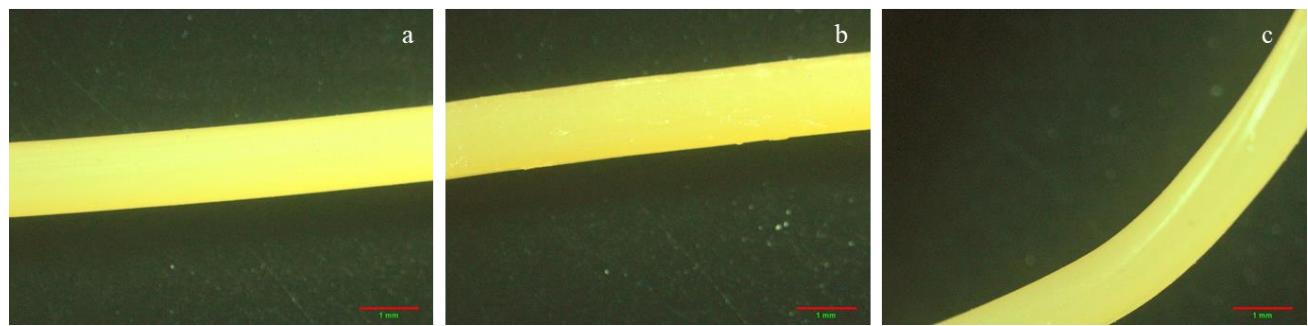
Slika 19. Dobiveni filamenti: a) PVA FF A 20% 150, b) PVA FF A 20% 150



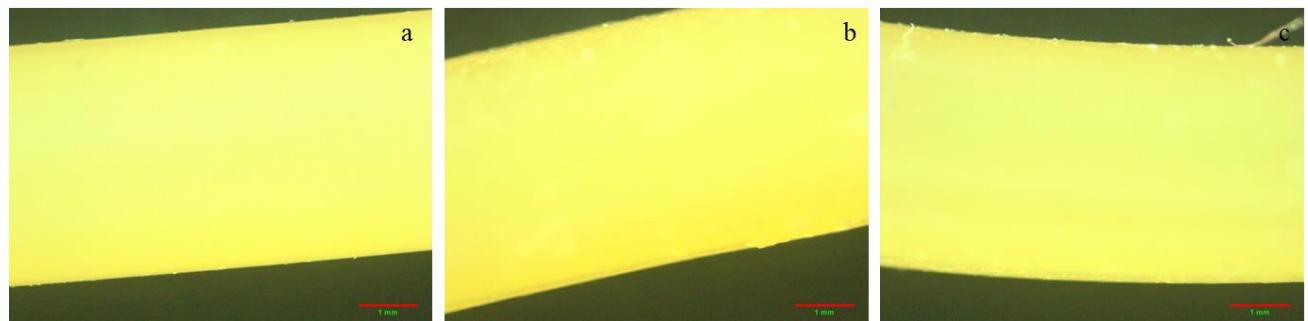
Slika 20. Mikrografije filamenata: a) PVA FF A 10% 150, b) PVA FF A 10% 160,
c) PVA FF A 10% 170 pri uvećanju 1,25x



Slika 21. Mikrografije filamenata: a) PVA FF A 10% 150, b) PVA FF A 10% 160,
c) PVA FF A 10% 170 pri uvećanju 4x



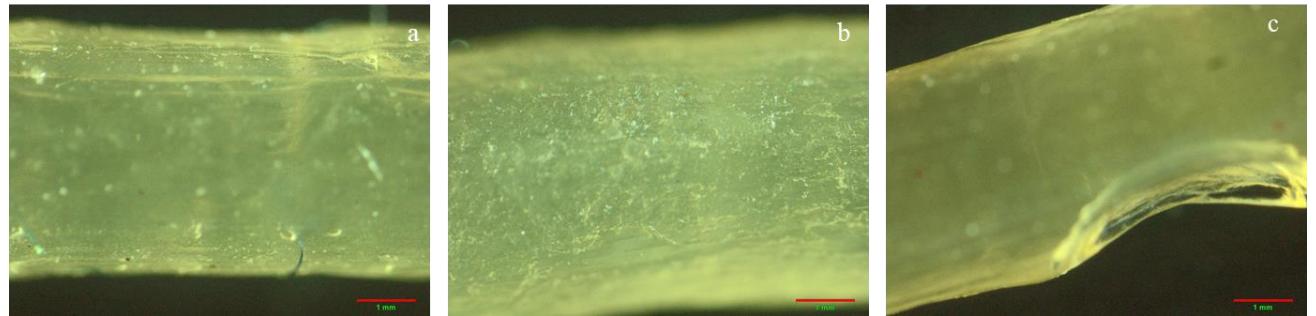
Slika 22. Mikrografije filamenata: a) PVA TO 10% 150, b) PVA TO 10% 160,
c) PVA TO 10% 170 pri uvećanju 1,25x



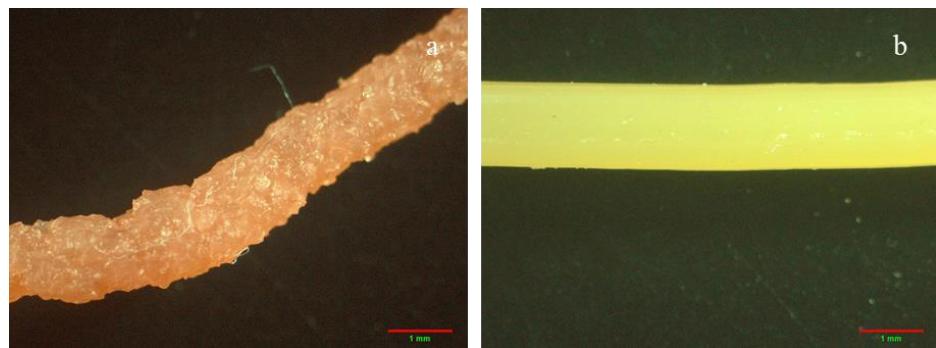
Slika 23. Mikrografije filamenata: a) PVA TO 10% 150, b) PVA TO 10% 160,
c) PVA TO 10% 170 pri uvećanju 4x



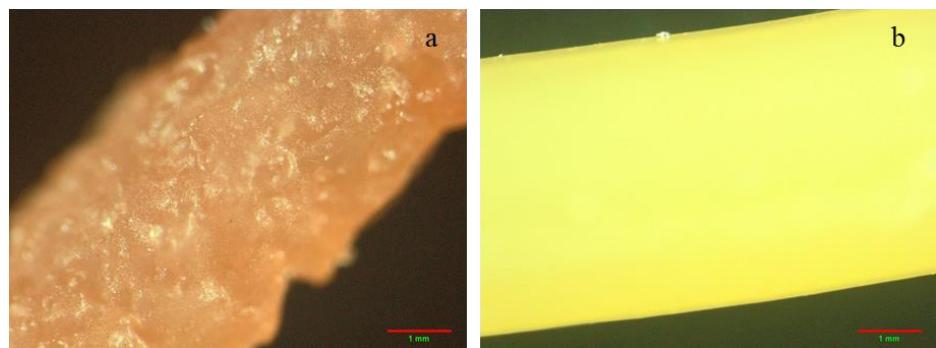
Slika 24. Mikrografije filamenata: a) PVA FF 10% 150, b) PVA FF 10% 160,
c) PVA FF 10% 170 pri uvećanju 1,25x



Slika 25. Mikrografije filamenata: a) PVA FF 10% 150, b) PVA FF 10% 160,
c) PVA FF 10% 170 pri uvećanju 4x



Slika 26. Mikrografije filamenata: a) PVA FF A 20% 150, b) PVA FF A 20% 150
pri uvećanju 1,25x



Slika 27. Mikrografije filamenata: a) PVA FF A 20% 150, b) PVA FF A 20% 150
pri uvećanju 4x

4.2. Promjer filamenata

Tablica 4. Promjeri pripravljenih filamenata za PVA filamente s 10 % dronedaron-hidroklorida

| | PVA FFA 10% 150 | PVA FFA 10% 160 | PVA FFA 10% 170 |
|--|-----------------|-----------------|-----------------|
| μ , mm N srednja vrijednost, mm σ , mm σ_0 , % | 1,75 | | |
| | 10,00 | | |
| | 1,73 | 1,52 | 1,79 |
| | 0,10 | 0,19 | 0,31 |
| | 5,75 | 11,12 | 17,50 |
| | PVA TO 10% 150 | PVA TO 10% 160 | PVA TO 10% 170 |
| μ , mm N srednja vrijednost, mm σ , mm σ_0 , % | 1,75 | | |
| | 10,00 | | |
| | 1,47 | 1,23 | 1,44 |
| | 0,08 | 0,20 | 0,13 |
| | 4,70 | 11,44 | 7,60 |
| | PVA FF 10% 150 | PVA FF 10% 160 | PVA FF 10% 170 |
| μ , mm N srednja vrijednost, mm σ , mm σ_0 , % | 1,75 | | |
| | 10 | | |
| | 1,77 | 1,66 | 1,54 |
| | 0,08 | 0,12 | 0,07 |
| | 4,70 | 6,66 | 4,22 |

Tablica 5. Promjeri pripravljenih filamenata za PVA filamente s 20 % dronedaron-hidroklorida

| | PVA FFA 20% 150 | PVA TO 20% 150 |
|--|-----------------|----------------|
| μ , mm N srednja vrijednost, mm σ , mm σ_0 , % | 1,75 | |
| | 10 | |
| | 1,43 | 1,44 |
| | 0,05 | 0,05 |
| | 2,78 | 2,71 |

4.2. Bubrenje i erozija

Tablica 6. Indeks bubrenja i indeks erozije za PVA filamente s
10 % dronedaron-hidroklorida

| | SI (%) | EI (%) |
|-----------------|---------------|---------------|
| PVA FFA 10% 150 | 22,86 | 21,18 |
| PVA FFA 10% 160 | 4,78 | 38,14 |
| PVA FFA 10% 170 | -18,00 | 48,69 |
| PVA TO 10% 150 | 113,67 | 18,37 |
| PVA TO 10% 160 | 98,58 | 21,91 |
| PVA TO 10% 170 | 33,54 | 26,73 |
| PVA FF 10% 150 | 36,25 | 24,20 |
| PVA FF 10% 160 | 20,04 | 36,23 |
| PVA FF 10% 170 | 21,69 | 31,10 |

Tablica 7. Indeks bubrenja i indeks erozije za PVA filamente s
20 % dronedaron-hidroklorida

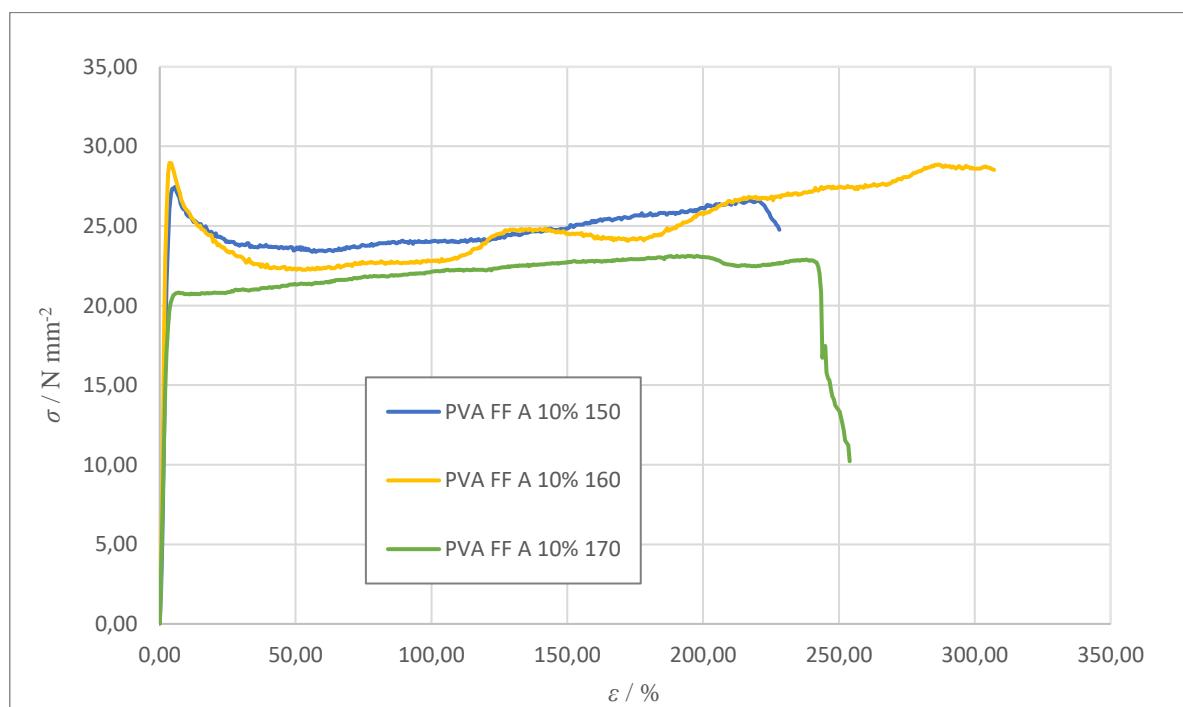
| | SI (%) | EI (%) |
|-----------------|---------------|---------------|
| PVA FFA 20% 150 | 9,38 | 46,41 |
| PVA TO 20% 150 | 114,7 | 13 |

4.4. Vlačno ispitivanje

Tablica 8. Rezultati ispitivanja na mehaničkoj kidalici za uzorke filamenta

PVA Atlas

| | <i>PVA FF A 10% 150</i> | <i>PVA FF A 10% 160</i> | <i>PVA FF A 10% 170</i> |
|------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| S_0, mm^2 | 1,92 | 1,84 | 2,93 |
| $\sigma_S, \text{N mm}^{-2}$ | 27,54 | 29,09 | 20,88 |
| $\varepsilon_S, \%$ | 4,82 | 3,94 | 7,32 |
| $\sigma_B, \text{N mm}^{-2}$ | 26,92 | 28,87 | 23,17 |
| $\varepsilon_B, \%$ | 6,97 | 285,19 | 185,77 |
| $\sigma_R, \text{N mm}^{-2}$ | 24,75 | 28,52 | 10,21 |
| $\varepsilon_R, \%$ | 228,09 | 307,12 | 253,97 |
| $E, \text{N mm}^{-2}$ | 187,5 | 467,4 | 791,8 |
| $W, \text{N m}$ | 4,32 | 5,68 | 6,45 |

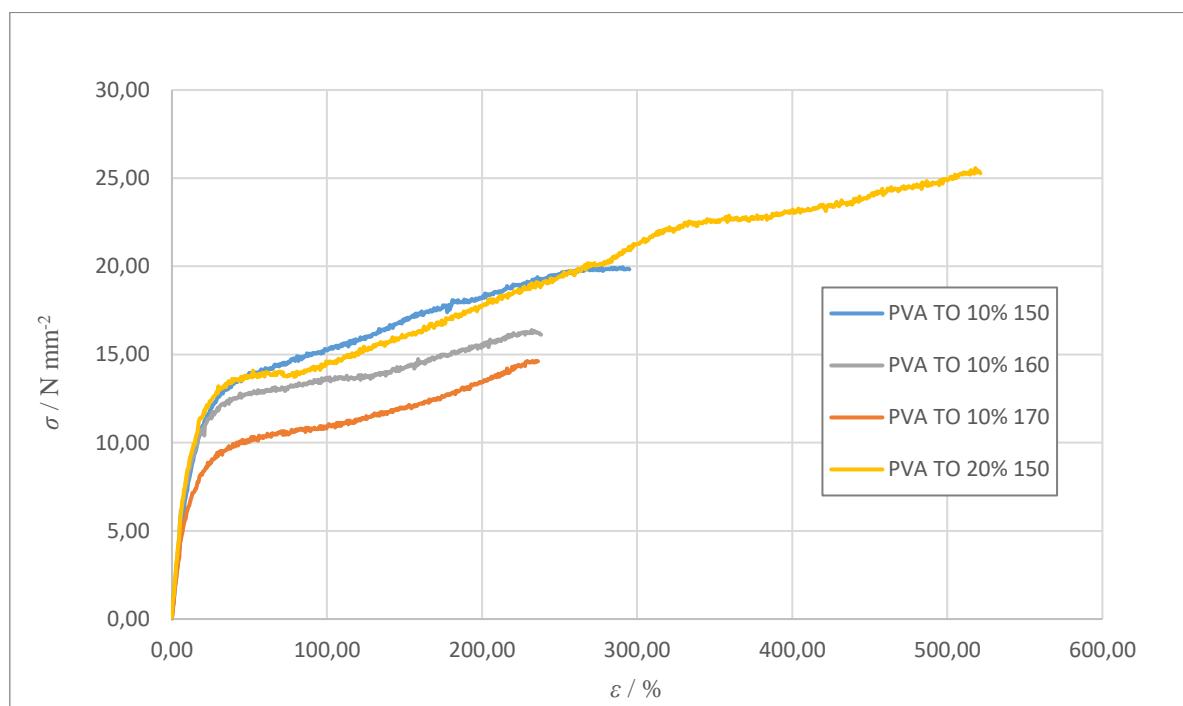


Slika 28. Dijagram naprezanja za uzorke filamenta *PVA Formfutura Atlas*

Tablica 9. Rezultati ispitivanja na mehaničkoj kidalici za uzorke filamenta

PVA Technology Outlet

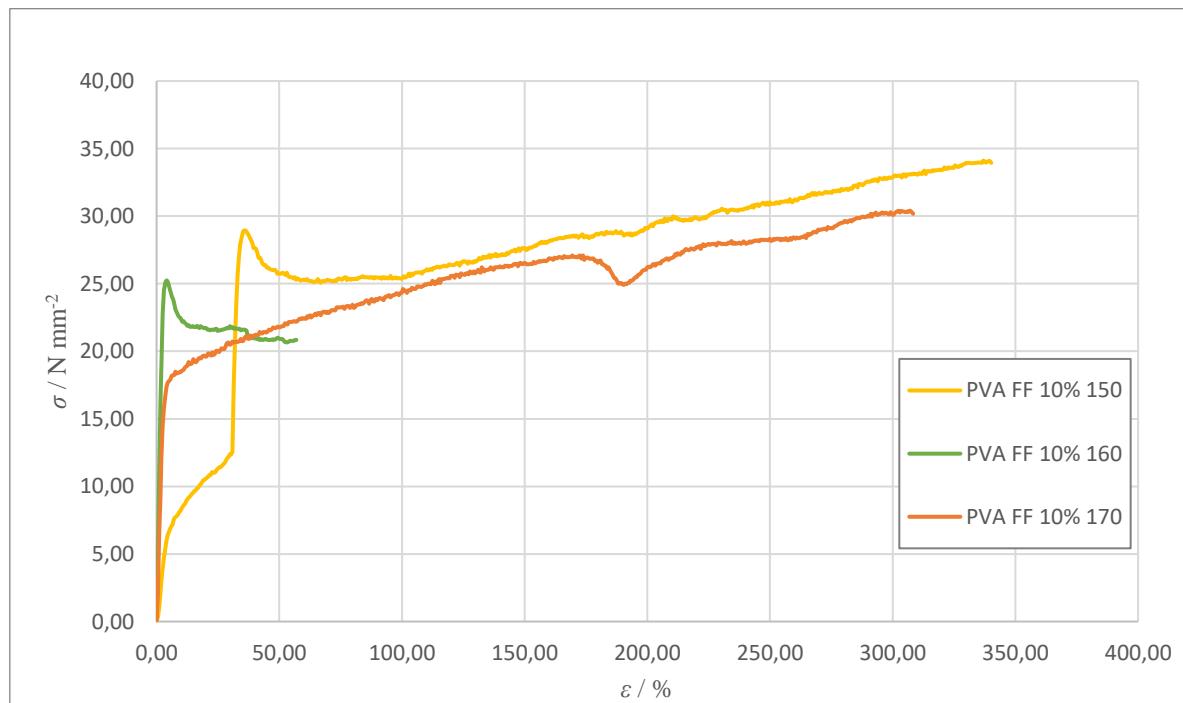
| | PVA TO 10% 150 | PVA TO 10% 160 | PVA TO 10% 170 | PVA TO 20% 150 |
|------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| S_0, mm^2 | 1,76 | 1,76 | 1,61 | 1,88 |
| $\sigma_S, \text{N mm}^{-2}$ | 13,68 | 11,55 | 9,57 | 13,19 |
| $\varepsilon_S, \%$ | 43,88 | 20,65 | 32,35 | 30,06 |
| $\sigma_B, \text{N mm}^{-2}$ | 20 | 16,39 | 14,73 | 25,6 |
| $\varepsilon_B, \%$ | 286,73 | 224,03 | 229,72 | 518,56 |
| $\sigma_R, \text{N mm}^{-2}$ | 19,82 | 16,11 | 14,61 | 25,28 |
| $\varepsilon_R, \%$ | 295,03 | 238,03 | 236,15 | 521,41 |
| $E, \text{N mm}^{-2}$ | 83,9 | 90,3 | 78,1 | 97,3 |
| $W, \text{N m}$ | 3,37 | 2,27 | 1,7 | 7,51 |



Slika 29. Dijagram naprezanja za uzorke filamenta *PVA Technology Outlet*

Tablica 10. Vrijednosti ispitivanja na mehaničkoj kidalici za uzorke filamenta
PVA Aqua Solve

| | <i>PVA FF 10% 150</i> | <i>PVA FF 10% 160</i> | <i>PVA FF 10% 170</i> |
|------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| S_0, mm^2 | 1,76 | 2,31 | 1,5 |
| $\sigma_S, \text{N mm}^{-2}$ | 28,02 | 25,3 | 18 |
| $\varepsilon_S, \%$ | 35,83 | 3,94 | 12,95 |
| $\sigma_B, \text{N mm}^{-2}$ | 34,16 | 24,28 | 28,6 |
| $\varepsilon_B, \%$ | 338,45 | 5,84 | 306,73 |
| $\sigma_R, \text{N mm}^{-2}$ | 33,93 | 20,85 | 28,3 |
| $\varepsilon_R, \%$ | 340,6 | 56,99 | 308,7 |
| $E, \text{N mm}^{-2}$ | 40,6 | 788,5 | 150 |
| $W, \text{N m}$ | 6,53 | 1,14 | 4,7 |

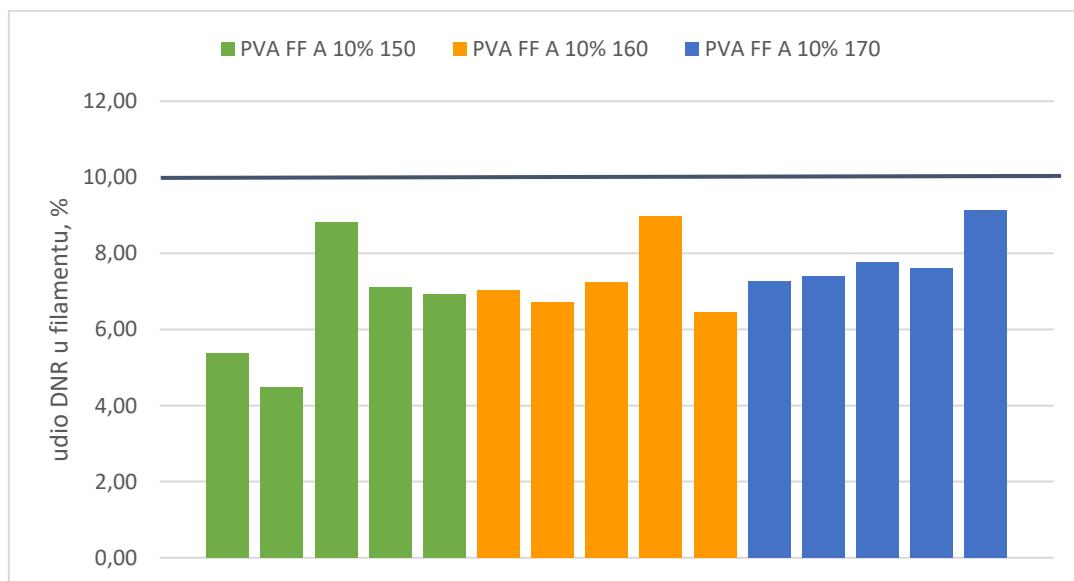


Slika 30. Dijagram naprezanja za uzorke filimenta *PVA Aqua Solve*

4.5. Sadržaj DNR

Tablica 11. Odstupanja od ciljanog sadržaja DNR-a u pripravljenim filamentima *PVA Atlas* s udjelom 10% dronedaron-hidroklorida

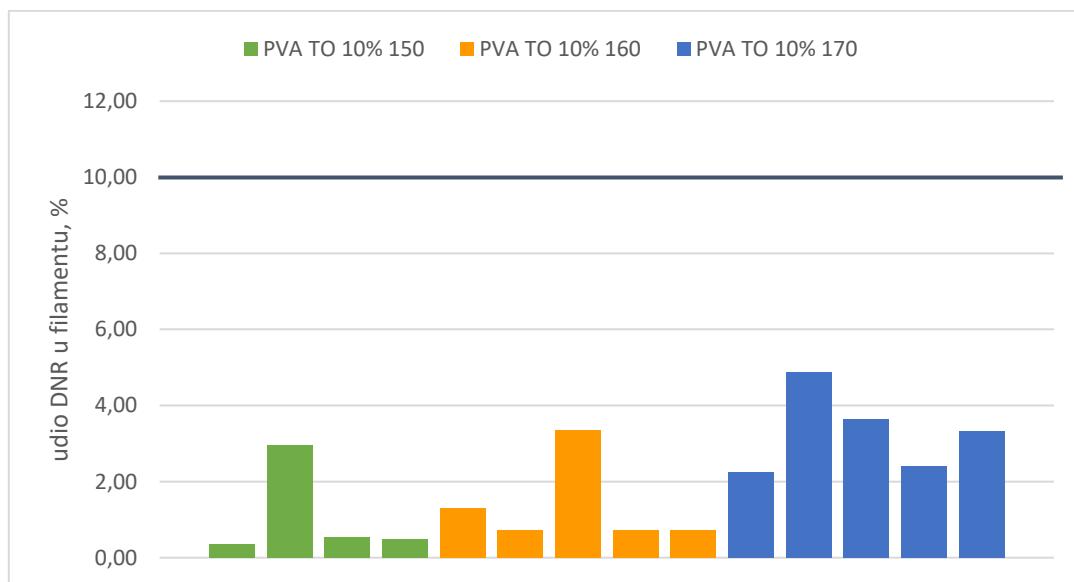
| | <i>PVA FF A 10% 150</i> | <i>PVA FF A 10% 160</i> | <i>PVA FF A 10% 170</i> |
|-------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| μ , % | | 10 | |
| <i>N</i> | | 5 | |
| <i>srednja vrijednost</i> , % | 6,54 | 7,28 | 7,84 |
| σ | 1,68 | 0,99 | 0,75 |
| σ_0 , % | 16,75 | 9,88 | 7,55 |



Slika 31. Grafički prikaz sadržaja DNR-a u uzorcima filimenta *PVA Atlas* s udjelom 10% dronedaron-hidroklorida

Tablica 12. Odstupanja od ciljanog sadržaja DNR-a u pripravljenim filamentima PVA
Technology Outlet s udjelom 10% dronedaron-hidroklorida

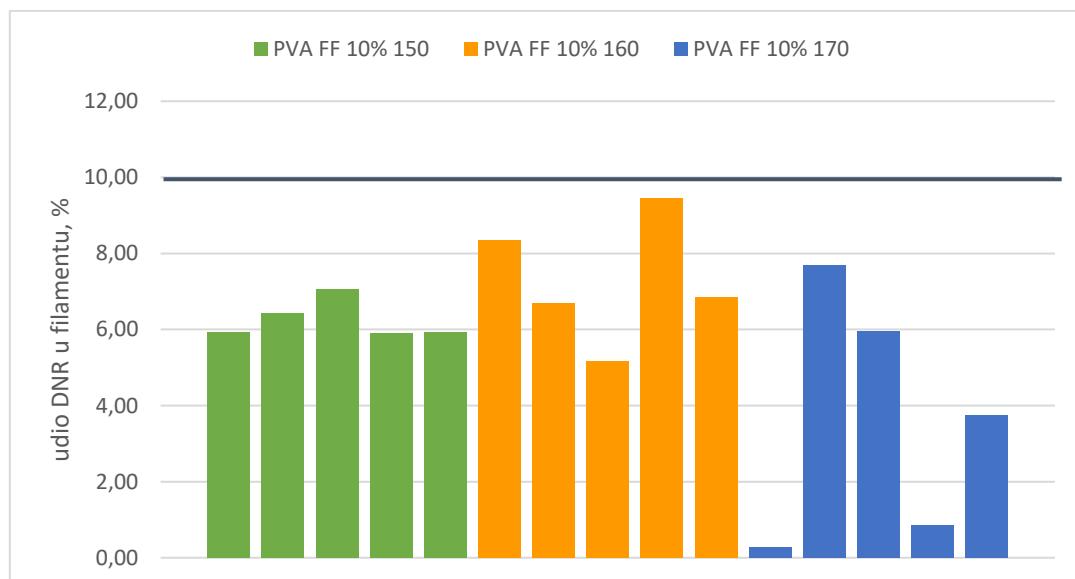
| | PVA TO 10% 150 | PVA TO 10% 160 | PVA TO 10% 170 |
|-----------------------|----------------|----------------|----------------|
| μ , % | | 10 | |
| N | | 5 | |
| srednja vrijednost, % | 1,09 | 1,37 | 3,30 |
| σ | 1,25 | 1,13 | 1,06 |
| σ_0 , % | 12,45 | 11,32 | 10,61 |



Slika 32. Grafički prikaz sadržaja DNR-a u uzorcima filamenta PVA *Technology Outlet* s udjelom 10% dronedaron-hidroklorida

Tablica 13. Odstupanja od ciljanog sadržaja DNR-a u pripravljenim filamentima *PVA Aqua Solve* s udjelom 10% dronedaron-hidroklorida

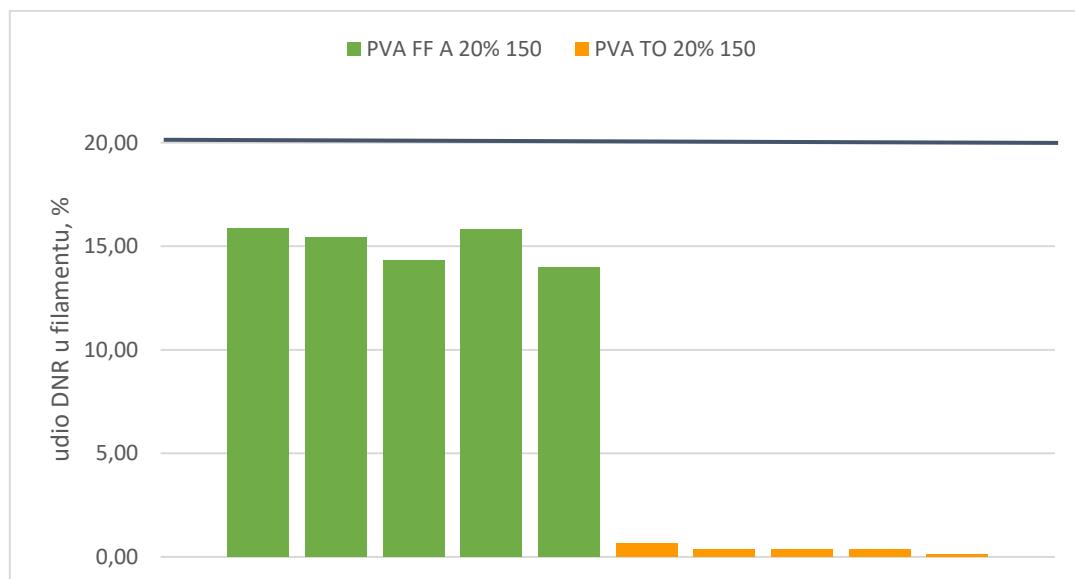
| | <i>PVA FF 10% 150</i> | <i>PVA FF 10% 160</i> | <i>PVA FF 10% 170</i> |
|------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| μ , % | | 10 | |
| N | | 5 | |
| <i>srednja vrijednost, %</i> | 6,24 | 7,30 | 3,71 |
| σ | 0,50 | 1,64 | 3,19 |
| σ_0 , % | 4,99 | 16,43 | 31,92 |



Slika 33. Grafički prikaz sadržaja DNR-a u uzorcima filimenta *PVA Aqua Solve* s udjelom 10% dronedaron-hidroklorida

Tablica 14. Odstupanja od ciljanog sadržaja DNR-a u pripravljenim filamentima *PVA Atlas* i *PVA Technology Outlet* s udjelom 20% dronedaron-hidroklorida

| | <i>PVA FF A 20% 150</i> | <i>PVA TO 20% 150</i> |
|-------------------------------|-------------------------|-----------------------|
| μ , % | | 20 |
| N | | 5 |
| <i>srednja vrijednost</i> , % | 15,07 | 0,37 |
| σ | 0,87 | 0,19 |
| σ_0 , % | 4,35 | 0,94 |



Slika 34. Grafički prikaz sadržaja DNR-a u uzorcima filimenta *PVA Atlas* i *PVA Technology Outlet* s udjelom 20% dronedaron-hidroklorida

5. RASPRAVA

Cilj ovog istraživanja bio je procesom ekstrudiranja taljenjem proizvesti nove PVA filamente s uklopljenom djelatnom tvari dronedaron-hidrokloridom pri različitim temperaturama. Korišteni su različiti komercijalno dostupni PVA filamenti uz dodatak PEG-a kao plastifikatora te različitih udjela djelatne tvari. Ispitane su karakteristike dobivenih filamenata te je procijenjena njihova pogodnost za korištenje prilikom 3D-tiska.

5.1. Priprava mješavina

Za pripremu filamenata napravljene su polimerne mješavine različitih udjela PVA filamenata, DNR-a i PEG-a. Mješavina DNR-a i PEG-a napravljena je u obliku čvrste disperzije dispergiranjem praškastog DNR-a unutar taline PEG-a (slika 12). Potom, ohlađena je disperzija usitnjena i pomiješana s komadićima PVA filamenta. Čvrste su disperzije napravljene s udjelom DNR-a 10 i 20 %. Za pripremu mješavine kao plastifikator korišten je PEG masenog udjela ekvivalentnog onom DNR-u radi lakše priprave čvrstih disperzija.

U radu su korištene 3 različita komercijalno dostupna filamenta: *PVA Atlas* proizvođača *Formfutura*, *PVA* proizvođača *Technology Outlet* te *PVA Aqua Solve* proizvođača *Formfutura* (slika 9).

5.2. Ekstrudiranje

Nakon pripreme, mješavine su podvrgnute ekstrudiranju taljenjem pri različitim temperaturama kako bi se utvrdio utjecaj temperature ekstrudiranja na svojstva dobivenih filamenata. Mješavine s udjelom DNR-a 10 % ekstrudirane su pri temperaturama 150, 160 i 170 °C, dok su mješavine s udjelom DNR-a 20 % ekstrudirane pri temperaturi od 150 °C. Mješavine s većim udjelom DNR-a ekstrudirane su pri najnižoj temperaturi budući da pri višim temperaturama dolazi do toplinske degradacije DNR-a. [45] Uz to, kod ekstrudiranja pri prevelikim temperaturama može doći do nezadovoljavajućeg stupnja umiješanosti i nejednolikog sadržaja. Navedeno se događa zbog nedovoljnog vremena umješavanja u cilindru ekstrudera radi povećane tecivosti mješavine pri previsokoj temperaturi. Posljedično, izlaženje materijala iz ekstrudera je brže što može rezultirati nejednolikim promjerom filamenta. Također, pri previsokim temperaturama, polimer može postići viskofluidno stanje u kojem dolazi do deformacija. [17] S druge strane, preniska temperature ekstrudiranja može dovesti do

sporijeg taljenja mješavine, povećanog vremena prolaska materijala kroz ekstruder i njegova začepljenja. Zbog svega navedenog odabrane su temperature 150, 160 i 170 °C kako bi se postigla povoljna brzina istjecanja filimenta ali i dobra mješljivost. Pri 150 °C ekstrudiranje je trajalo najduže dok se vrijeme ekstrudiranja smanjivalo s porastom temperature.

Kombinacijom različitih PVA filamenata i udjela DNR-a te PEG-a pripremljeno je sveukupno jedanaest filamenata (tablica 3). Za svaki od tri različita PVA filamenta napravljen je po jedan filament s 10 % DNR-a pri tri različite temperature te su filamenti *PVA Atlas* i *PVA Technology Outlet* s 20 % DNR-a ekstrudirani samo pri temperaturi od 150 °C. Za filament *PVA Aqua Solve* nije napravljena mješavina s 20 % DNR-a budući da je već u proteklim istraživanjima pokazala loše rezultate. Ekstrudiranje filimenta *PVA Technology Outlet* bilo je otežano pri svim temperaturama radi velike ljepljivosti filimenta za stijenke ekstrudera.

5.3. Karakterizacija filamenata

Fotografijama (slike 16 – 19) i mikrografijama (slike 20 – 27) pri uvećanjima 1,25x i 4x prikazan je izgleda filamenata na kojima su vidljive razlike u boji i teksturi. Filamenti *PVA Atlas* narančaste su boje i neprozirni. Uzorci PVA FF A 10% 150 i PVA FF A 10% 160 pokazuju glatku teksturu površine dok je na uzorcima PVA FF A 10% 170 i PVA FF A 20% 150 vidljivo puno udubljenja, izbočenja te puknuća u strukturi. Uz to, tekstura površine filamenata izrazito je hrapava. Radi svega navedenog nisu pogodni za 3D-tisak. Filamenti *PVA Technology Outlet* smećkaste su boje i neprozirni. Svi uzorci ovog filimenta osim PVA TO 10% 170 posjeduju veoma ujednačenu teksturu bez udubljenja te glatku površinu. Kod uzorka s 10% DNR-a ekstrudiranog pri 170 °C javljaju se puknuća u strukturi, zadebljanja na nekim dijelovima te također nije bio pogodan za 3D-tisak. Filamenti *PVA Aqua Solve* žućkaste su boje i prozirni te su na njima vidljiva tek sitna izbočenja (slika 24). Radi prozirnosti ovog filimenta mogu se uočiti bijele čestice DNR-a ugrađenog u filament. Kod uzorka PVA FF 10% 170 vidljiva je pukotina u strukturi (slika 25) koja se dogodila zbog ulaska zraka radi neuvedenačene umiješanosti na nekim mjestima u filamentu. Na temelju prikazanih fotografija i mikrografija može se zaključiti kako su svi uzorci filamenata *PVA Aqua Solve* i *PVA Technology Outlet*, uz iznimku PVA TO 10% 170, te uzorci PVA FF A 10% 150 i PVA FF A 10% 160 pogodni za 3D-tisak budući da su ravni i bez strukturnih defekata. Međutim, uzorci dobiveni pri nižim temperaturama pokazuju bolju strukturu s minimalnim udubljenima radi sporijeg ekstrudiranja i izlaženja filimenta kroz mlaznicu ekstrudera.

Dobivenim su filamentima određeni promjeri pomoću digitalne pomoćne mjerke. Za svaki je filament napravljeno 10 mjerena promjera duž cijelog filimenta, a odstupanja od ciljanog promjera dana su u tablici 4 za filamente s 10 % DNR-a i tablici 5 za filamente s 20 % DNR-a. Ovisno o 3D-printeru koji se koristi razlikuju se dva standardna promjera filamenata – 1,75 i 2,85 mm. [46] Ciljni promjer u ovome je istraživanju iznosio 1,75 mm budući da odgovara mlaznici 3D-printera na kojem su provedena daljnja istraživanja. Filamenti s 20 % DNR-a pokazuju najmanje odstupanje od ciljanog promjera dok za filamente s 10 % DNR-a odstupanje varira između 4,22 i 17,50 % (relativna standardna devijacija). Budući da promjer mlaznice 3D-printera iznosi 1,75 mm cilj je bio pripraviti filament koji neće imati promjer veći od navedene vrijednosti zato što u tom slučaju dolazi do začepljenja 3D-printera. To je postignuto ručnim izvlačenjem filimenta tijekom procesa ekstrudiranja što objašnjava velika odstupanja. Iz rezultata je vidljivo kako se najmanja odstupanja od ciljane vrijednosti uglavnom pojavljuju kod temperature od 150 °C radi ujednačene brzine izlaženja filamenata kroz mlaznicu ekstruderu. Ipak, nije moguće jednoznačno odrediti ovisnost debljine filimenta o temperaturi ekstrudiranja niti o vrsti PVA filimenta.

Za dobivene je filamente proveden test bubrenja te su na temelju rezultata izračunati indeksi bubrenja i erozije koji su prikazani u tablicama 6 i 7. Test bubrenja proveden je uranjanjem približno 100 mg svakog filimenta u 100 mL vode u vremenu od 30 minuta. Nakon 30 minuta, uzorci su izvađeni iz vode te ostavljeni da se osuše pri sobnoj temperaturi. Dodatno su osušeni u sušioniku pri temperaturi od 100 °C do konačnog sadržaja vlage u materijalu. Uzorci su izvagani prije uranjanja u vodu, nakon 30 minuta provedenih u vodi te nakon sušenja. Iz tih su vrijednosti pomoću jednadžbi (1) i (2) izračunati indeksi bubrenja i erozije. Za filament *PVA Technology Outlet* dobivene su najveće vrijednosti indeksa bubrenja što govori kako taj filament najviše bubri. Iz rezultata je vidljivo kako se indeks bubrenja smanjuje s povećanjem temperature ekstrudiranja dok se indeks erozije povećava. Aktivnost makromolekula povećava se porastom temperature. Time ujedno raste i relaksacijsko naprezanje čije su posljedice pojava oštećenja koja dovode do nastajanja mikropukotina i zatim mikronapuklina materijala. Sve to dovodi do slabijeg bubrenja i veće mogućnosti erozije. [47, 48] Također, vidljivo je kako je za istu temperaturu ekstrudiranja kod filimenta *PVA Atlas* indeks bubrenja veći za uzorak u kojem je veći udio polimera (PVA FF A 10% 150) dok je kod filimenta *PVA Technology Outlet* indeks bubrenja približno sličan za oba uzorka, onaj s 80 % polimera i onaj s 60 % polimera. Indeks erozije je za uzorke PVA FF A 10% 170 i PVA FF A 20% 150 najveći što govori kako se kod ovih filamenata površinska erozija odvijala jako brzo. No, to nužno ne znači kako nije došlo do

bubrenja nego da se proces erozije odvijao puno brže nego bubrenje. [41] Budući da su ta dva filamenta pokazala velike strukturne defekte s puno udubljenja, pukotina i loma samog filamenta taj je rezultat očekivan.

Za dobivene je filamente proveden test vlačnog ispitivanja te su rezultati prikazani tablicama 8 – 10 i dijagramima naprezanja na slikama 28 – 30. Analizirano je po 5 uzoraka svakog filamenta približne duljine 8 cm. Uzorci su uzeti na različitim mjestima duž filamenta. Uzorak PVA FF A 20% 150 nije analiziran na kidalici radi male čvrstoće i pucanja već prilikom rada s istim. Iz dijagrama naprezanja za sve uzorce vidljiva su sljedeća karakteristična područja: područje proporcionalnosti u kojem vrijedi Hookeov zakon (naprezanje je proporcionalno istezanju gdje je konstanta proporcionalnosti modul elastičnosti (E)), točka popuštanja nakon koje dolazi do plastične deformacije zbog promjene unutarnje strukture, potom područje hladnog tečenja polimera gdje istezanje raste pri minimalnim promjenama naprezanja te točke loma u kojoj dolazi do pucanja materijala. [48, 49] Filamenti *PVA Atlas* i *PVA Aqua Solve* imaju približno slične vrijednosti točke popuštanja (σ_s) (vrijednosti između 18 i $29,09 \text{ N mm}^{-2}$) dok filament *PVA Technology Outlet* ima manje vrijednosti (vrijednosti između 9,57 i $13,68 \text{ N mm}^{-2}$) što govori kako kod tog filamenta do nepovratne deformacije dolazi kod manjih naprezanja. Analizirajući temperaturu ekstrudiranja uzorka, najveću vrijednost točke popuštanja imaju uzorci ekstrudirani pri temperaturi od 150°C (osim za uzorak PVA FF A 10% 160) odnosno filamenti koji su ekstrudirani pri većim temperaturama lošije podnose naprezanja to jest gube na svojoj elastičnosti. Točka prekida (σ_R) za filamente *PVA Technology Outlet* slijedi istu korelaciju kao i točka popuštanja. Odnosno, s porastom temperature ekstrudiranja točka prekida je manja što znači kako je najčvršći filament onaj koji je ekstrudiran pri 150°C te naprezanje iznosi $19,82 \text{ N mm}^{-2}$. Za filamente *PVA Atlas* najčvršćim se pokazao uzorak ekstrudiran pri 160°C ($\sigma_R = 28,52 \text{ N mm}^{-2}$) dok je kod filamenata *PVA Aqua Solve* najčvršći uzorak ekstrudiran pri 150°C ($\sigma_R = 33,93 \text{ N mm}^{-2}$). Točka prekida se ne smanjuje s povećanjem temperature kod ovih dvaju filamenata. Najveću vrijednost izduženja pri lomu uzorka pokazao je uzorak filimenta *PVA Technology Outlet* s udjelom DNR-a 20 % u iznosu od 521, 41 % što govori kako taj filament ima jako veliko područje hladnog tečenja. Uz to, iznos naprezanja u točki prekida ($\sigma_R = 25,28 \text{ N mm}^{-2}$) te Youngov modul elastičnosti ($E = 97,3 \text{ N mm}^{-2}$) veći su u odnosu na isti uzorak s većim postotkom polimera. Budući da je mehanički ispitana samo jedan uzorak s udjelom DNR-a 20 % nije moguće ocijeniti utjecaj sadržaja na mehanička svojstva filamenta. Najmanju vrijednost izduženja pri lomu pokazao je uzorak PVA FF 10% 160 u iznosu od 56,99 % što se može pripisati unutarnjim strukturnim nedostacima budući da je za

sva ostala istraživanja pokazao dobre karakteristike. Modul elastičnosti mjera je sposobnosti materijala da podnese naprezanja bez da se trajno deformira te vrijedi u području elastične deformacije. Iz rezultata je vidljivo kako modul elastičnosti varira između 40,6 do 791,8 N mm⁻². Najviše vrijednosti Youngovog modula dobivene su za uzorke PVA FF A 10% 170, PVA FF A 10% 160 i PVA FF 10% 160 što govori kako ti materijali podnose visoko naprezanje bez trajne deformacije. Međutim kod filimenta PVA FF A 10% 170 nakon postignutog maksimuma naprezanja u točki σ_B naprezanje pada te do loma dolazi pri 10,21 N mm⁻². Takvo se ponašanje može objasniti činjenicom kako strukturne nepravilnosti imaju veći utjecaj pri velikim deformacijama te se jače odražavaju na vrijednosti prekidnih karakteristika nego na vrijednost modula koji se određuje u području malih deformacija. [48] Nije pronađena ovisnost Youngovog modula o temperaturi ekstrudiranja.

Sadržaj DNR-a u dobivenim filamentima određen je UV/Vis spektrofotometrijom, a dobivene vrijednosti prikazane su tablicama 11 – 14 te grafički slikama 31 – 34. Analizirao je po 5 uzoraka svakog filimenta približne mase 500 mg. Uzorci su otopljeni u 900 mL vode uz dodatak 100 mL etanola te je uz pomoć umjernog pravca na temelju izmjerениh apsorbancija izračunata koncentracija DNR-a u otopini te njegov maseni udio u filamentu. Odstupanja od ciljane vrijednosti izražena su standardnom devijacijom i relativnom standardnom devijacijom. Ciljani udjeli DNR-a u filamentima su 10 i 20 % budući da su s tim udjelima pripremljene čvrste disperzije PEG-a i DNR-a. Iz rezultata je vidljivo kako ciljani sadržaj nije postignut niti za jedan uzorak no filamenti *PVA Atlas* i *PVA Aqua Solve* pogodni su za ugradnju DNR-a i pripravu filamenata, dok je filament *PVA Technology Outlet* pokazao jako loše rezultate s maksimalnim udjelom DNR-a 3,30 % za ciljani sadržaj 10 %. U filamentu s ciljanim sadržajem 20 % udio DNR-a iznosi manje od 1%. Moguć razlog ovako velikim odstupanjima od ciljanog sadržaja je jako velika ljepljivost filimenta *PVA Technology Outlet*. Prepostavlja se kako je došlo do zaostajanja djelatne tvari u unutrašnjosti ekstrudera prilikom procesa ekstrudiranja. Za filamente *PVA Atlas* i *PVA Aqua Solve* s ciljanim udjelom 10 % dronedaron-hidroklorida udio u filamentima raste s povišenjem temperature ekstrudiranja (osim za uzorak PVA FF 10% 170) što govori kako pri višim temperaturama nije došlo do značajne toplinske degradacije djelatne tvari te kako je ipak postignuta dobra umiješanost prilikom ekstrudiranja. Također, pri višim je temperaturama topljivost polimera veća pa je i taj faktor pomogao ugradnji DNR-a u filament. Odstupanja od ciljane vrijednosti udjela za ova dva filimenta iznose od 4,35 do 31,92 % ovisno o uzorku. Srednja vrijednosti udjela djelatne tvari u *PVA Atlas* filamentu s 20 % DNR-a iznosi

više od 15 %. Gubitak DNR-a u filamentima pripisuje se gubicima prilikom priprave mješavina te procesa ekstrudiranja.

6. ZAKLJUČAK

Postupkom ekstrudiranja taljenjem dobiveni su filamenti u koje je ugrađena djelatna tvar dronedaron-hidroklorid. Filamenti su dobiveni korištenjem komercijalno dostupnih filamenata poli(vinil-alkohola) različitih karakteristika te je kao plastifikator dodan poli(etilen-glikol). Ekstrudiranje je provedeno pri različitim temperaturama i s udjelima djelatne tvari od 10 i 20 %.

Mikrografije dobivenih filamenata pokazale su kako pri nižim temperaturama ekstrudiranja dobiveni filamenti imaju vizualno najbolje strukturne karakteristike. Proračunom odstupanja od ciljanog promjera pokazano je kako filamenti s udjelom djelatne tvari 20 % pokazuju najmanja odstupanja dok ovisnost debljine promjera o temperaturi ekstrudiranja nije uočena. Testom bubrenja dokazano je kako indeks bubrenja opada s porastom temperature ekstrudiranja te kako strukturni defekti imaju utjecaj na indeks erozije. Filament *PVA Technology Outlet* pokazao je najbolja svojstva bubrenja. Vlačnim ispitivanjem dobivena su mehanička svojstva filamenata iz kojih je pokazano kako je područje elastične deformacije veće kod filamenata ekstrudiranih pri nižim temperaturama te da su oni čvršći. Konačno, rezultati ispitivanja sadržaja pokazali su utjecaj vrste komercijalnog filimenta i temperature na uspješnost ugradnje djelatne tvari. Djelatna je tvar, s udjelima 10 i 20 %, uspješno ugrađena u uzorke filamenata *PVA Atlas* i *PVA Aqua Solve*. Zabilježeno je kako s porastom temperature ekstrudiranja raste srednja vrijednost sadržaja unatoč tome što pri većim temperaturama dolazi do slabije mješljivosti. Za filament *PVA Technology Outlet* dokazana je neuspješna ugradnja djelatne tvari kod uzorka s oba udjela.

Iz svega navedenog može se zaključiti kako su filamenti *PVA Atlas* i *PVA Aqua Solve* s udjelom djelatne tvari 10 % i pri temperaturi ekstrudiranja 150 °C pokazali najbolje karakteristike i mogli bi se primijeniti za 3D-tisk.

Ovim je istraživanjem dokazano kako se izborom komercijalno dostupnih filamenata i udjela djelatne tvari mogu pripremiti filamenti zadovoljavajuće kvalitete za 3D-tiskanje. Također, dokazano je kako temperatura ekstrudiranja utječe na svojstva dobivenih filamenata. Podešavanjem svih navedenih parametara moguće je proizvesti filamente koji bi zamijenili dosadašnji način izrade dozirnih oblika lijekova.

7. LITERATURA

- [1] F. R. Vogenberg, C. I. Barash, M. Pursel, Personalized medicine - Part 1: Evolution and development into theranostics, *P T* 35 (2010) 560–576.
- [2] B. J. Park, H. J. Choi, S. J. Moon, S. J. Kim, R. Bajracharya, J. Y. Min, H. K. Han, Pharmaceutical applications of 3D printing technology: current understanding and future perspectives, *J. Pharm. Investig.* 49 (2019) 575–585.
- [3] J. Aho, J. P. Bøtker, N. Genina, M. Edinger, L. Arnfast, J. Rantanen, Roadmap to 3D-Printed Oral Pharmaceutical Dosage Forms: Feedstock Filament Properties and Characterization for Fused Deposition Modeling, *J. Pharm. Sci.* 108 (2019) 26–35.
- [4] M. A. Repka, S.K. Batuu, S.B. Upadhye, S. Thumma, M.M. Crowley, F. Zhang, C. Martin, J.W. McGinity, Pharmaceutical applications of hot-melt extrusion: Part II, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 33 (2007) 1043–1057.
- [5] W. Jamróz, J. Szafraniec, M. Kurek, R. Jachowicz, 3D Printing in Pharmaceutical and Medical Applications – Recent Achievements and Challenges, *Pharm. Res.* 35:176 (2018) 1–22.
- [6] M. Whitaker, The history of 3D printing in healthcare, *The Bulletin of the Royal College of Surgeons of England*, 96 (2014) 228–229.
- [7] A. Melocchi, F. Parietti, A. Maroni, A. Foppoli, A. Gazzaniga, L. Zema, Hot-melt extruded filaments based on pharmaceutical grade polymers for 3D printing by fused deposition modeling, *Int. J. Pharm.* 509 (2016) 255–263.
- [8] A. Goyanes, M. Kobayashi, R. Martínez-Pacheco, S. Gaisford, A. W. Basit, Fused-filament 3D printing of drug products: Microstructure analysis and drug release characteristics of PVA-based caplets, *Int. J. Pharm.* 514 (2016) 290–295.
- [9] What is additive manufacturing? Definition and processes; URL: <https://www.twi-global.com/technical-knowledge/faqs/what-is-additive-manufacturing> (pristup 27.5.2020.)
- [10] K. Kezerić, Diplomski rad, 3D-tiskani oralni dozirni oblici dronedaron-hidroklorida, diplomski rad, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Sveučilište u Zagrebu, 2019.
- [11] Loughborough University, About additive manufacturing;
URL:<https://www.lboro.ac.uk/research/amrg/about/the7categoriesofadditivemanufacturing/> (pristup 31.5.2020.)
- [12] D. Loeschen, How 3D printing is transforming the pharmaceutical world, 2019.;
URL:<https://www.mixerdirect.com/blogs/mixer-direct-blog/how-3d-printing-is-transforming-the-pharmaceutical-world> (pristup 8.8.2020.)
- [13] A. Goyanes, P. Robles Martinez, A. Buanz, A. W. Basit, S. Gaisford, Effect of geometry on drug release from 3D printed tablets, *Int. J. Pharm.* 494 (2015) 657–663.
- [14] N. Scoutaris, S. A. Ross, D. Douroumis, 3D Printed ‘Starmix’ Drug Loaded Dosage Forms for Paediatric Applications, *Pharm. Res.* 35 (2018) 1–11.

- [15] P. Khatri, M. K. Shah, N. Vora, Formulation strategies for solid oral dosage form using 3D printing technology: A mini-review, *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* 46 (2018) 148–155.
- [16] K. Kezerić, J. Petanjek, A. Poropat, E. Vukelić, 3D-tiskanje tableta za liječenje srčane aritmije – od filamenta do tablete, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Sveučilište u Zagrebu, 2018.
- [17] E. Govorčin Bajsić, Prerada polimera, Interna skripta, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Zagreb, 2017.
- [18] X. L. Wang, K. K. Yang, and Y. Z. Wang, Properties of starch blends with biodegradable polymers, *J. Macromol. Sci. Polymer Rev.* 42 (2003) 385–409.
- [19] H. Patil, R.V. Tiwari, M.A. Repka, Hot-Melt Extrusion: from Theory to Application in Pharmaceutical Formulation, *AAPS PharmSciTech* 17 (2016) 20–42.
- [20] Ž. Ivančević, Z. Rumboldt, M. Bergovec, V. Silobrčić, MSD - priručnik dijagnostike i terapije, Placebo, Split, 2014.
- [21] M.Karl, D. Djuric, K.Kolter, Pharmaceutical Excipients for Hot-Melt Extrusion, *Pharm. Technol.* 35 (5) (2011) 74-82.
- [22] A. Jozinović, Svojstva kukuruznih snack proizvoda obogaćenih s nusproizvodima prehrambene industrije, Prehrambeno-tehnološki fakultet Osijek, Sveučilište u Osijeku, 2015.
- [23] R. Jani, D. Patel, Hot melt extrusion: An industrially feasible approach for casting orodispersible film, *Asian J. Pharm.* 10 (2014) 292–305.
- [24] Particle Sciences, Drug development services, Hot melt extrusion, Technical Brief 3 (2011) 1-2.
- [25] URL:http://www.industrialextrusionmachinery.com/types_of_plastic_extruders_ram_extruder.html (pristup 11.8.2020.)
- [26] H. Kadry, T.A. Al-Hilal, A. Keshavarz, F. Alam, C. Xu, A. Joy, F. Ashan, Multi-purposable filaments of HPMC for 3D printing of medications with tailored drug release and timed-absorption, *Int. J. Pharm.* 544 (2018) 285–296.
- [27] V. Bjelić, Završni rad, Razgradnja PP/PCL mješavina bez i s dodatkom nTiO₂, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Zagreb, 2015.
- [28] Perkin Elmer, Thermogravimetric Analysis (TGA), A Beginner's Guide; URL: https://www.perkinelmer.com/lab-solutions/resources/docs/faq_beginners-guide-to-thermogravimetric-analysis_009380c_01.pdf (pristup 13.8.2020.)
- [29] J. M. Nasreddin, N. Wellner, M. Alhijjaj, P. Belton, S. Qi, Development of a Simple Mechanical Screening Method for Predicting the Feedability of a Pharmaceutical FDM 3D Printing Filament, *Pharm. Res.* 35:151 (2018) 1–13.
- [30] C. Y. Tang, J. Z. Liang, A study of the melt flow behaviour of ABS/CaCO₃ composites, *J. Mater. Process. Technol.*, 138 (2003) 408–410.

- [31] Perkin Elmer, Dynamic Mechanical Analysis (DMA), A Beginner's Guide; URL:https://www.perkinelmer.com/labsolutions/resources/docs/GDE_IntroductionToDMA.pdf (pristup 13.8.2020.)
- [32] M. Josić, Završni rad, Utjecaj brzine prirasta naprezanja na mehanička svojstva, Fakultet strojarstva i brodogradnje, Sveučilište u Zagrebu, 2017.
- [33] PubChem, Polyvinyl alcohol; URL:<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Polyvinylalcohol#section=Density> (pristup 11.8.2020.)
- [34] V. Goodship, D. Jacobs, Expert overviews covering the science and technology of rubber and plastics, Polyvinyl Alcohol: Materials, Processing and Applications, 16:12 (2005) 1-24.
- [35] URL:https://www.merckmillipore.com/INTL/en/product/Polyethylene-glycol_20000.MDA_CHEM-818897 (pristup 11.8.2020.)
- [36] H. J. Jang, C. Y. Shin, K. B. Kim, Safety evaluation of polyethylene glycol (PEG) compounds for cosmetic use, Toxicol. Res., 31(2) (2015) 105–136.
- [37] PubChem,Dronedarone-hydrochloride; URL:https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Dronedarone_hydrochloride#section=Computed-Properties (pristup 11.8.2020.)
- [38] F. Iram, S. Ali, A. Ahmad, S. A. Khan, A. Husain, A review on dronedarone: Pharmacological, pharmacodynamic and pharmacokinetic profile, J. Acute Dis. 5 (2016) 102–108.
- [39] K.C. Kwon, Y.T. Lim, N. Kim, K.H. Yoo, J.M. Hong, G.C. Park, High-Definition 3D Stereoscopic Microscope Display System for Biomedical Applications, EURASIP J. Image Video Process., 2010 (2010) 1–8.
- [40] Z. Hrnjak-Murgić, A. Ptiček, Karakterizacija materijala, Interna skripta, Zavod za polimerno inženjerstvo i organsku kemijsku tehnologiju, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Zagreb, 2007.
- [41] Z. Lu, W. Chen, E. Olivier, J. H. Hamman, Matrix polymeric excipients: Comparing a novel interpolyelectrolyte complex with hydroxypropylmethylcellulose, Drug Deliv. 15 (2008) 87–96.
- [42] B. S. Manjula, A. Srinatha, B. K. Sridhar, Evaluation of hydrophilic polymers and their combinations in formulation of sustained-release matrix tablets of water-soluble drug, Indian J. Pharm. Educ. 48 (2014) 48–59.
- [43] National Technical Systems, Tensile Strength Testing, URL: <https://www.nts.com/services/testing/mechanical/tensile-strength/> (pristup 12.8.2020.)
- [44] J. Milisavljević, E. Petrović, I. Ćirić, M. Mančić, D. Marković, M. Đorđević, Tensile Testing for different types of polymers, 29th Danubia – Adria Symposium, University of Belgrade, Serbia, (2012) 266-269.

- [45] G. Matijašić, M. Gretić, K. Kezerić, J. Petanjek, E. Vukelić, Preparation of filaments and the 3D printing of dronedaron HCl tablets for treating cardiac arrhythmias, AAPS PharmSciTech. 30 (2019) 1–13.
- [46] URL: <https://3dinsider.com/1-75mm-vs-3-00mm/> (pristup 12.9.2020.)
- [47] J. Z. Liang, Effects of extrusion conditions on die-swell behavior of polypropylene/diatomite composite melts, Polym. Test., 27, (2008) 936–940.
- [48] I. Dolčić, Mehanička svojstva polimera, Završni rad, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Zagreb, 2015.
- [49] M. Dunder, Elementi strojeva I, Čvrstoča materijala, Filozofski fakultet u Rijeci